FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N° 600

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Paul BENE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

né le 7 Mars 1929, à BOURG LA REINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1961

LE TRAITEMENT URICO ELIMINATEUR DE LA GOUTTE CHRONIQUE

Président : Mr F.COSTE, Professeur.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d ' Etat)

par

Paul B E N E

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

né le 7 Mars 1929, à BOURG LA REINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1961

L E T R A I T E M E N T U R I C O E L I M I N A T E U R D E L A G O U T T E C H R O N I Q U E

Président : Mr F. C O S T E , Professeur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN,(E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M) MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN : Léon BINET, Membre de l'Institut.

ASSESSEUR : Jean VERNE.

I : PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker).....	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)...	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales Beaujon.....	SICARD (A)
Cochin.....	QUENU (J)
Hotel-Dieu	PATEL (J)
Saint Antoine.....	GOSSET (J)
Salpétrière.....	MOULONGUET (P)
.....	CORDIER (G)
.....	LORTAT-JACOB (J.L.)
.....	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (EnfantsMalades)...	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)....	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (Enf.Mal.)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P)
Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis).....	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants....	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses...	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne).....	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques...	HAMBURGER (J)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MM.

Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière).....	GARCIN (R)
Cliniques médicales (Cochin.....	BROUET (G)
(Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L)
(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M)
(Broussais	SOULIE (P)
(Pitié.....	DREYFUS (G)
(St Antoine.....	KOURILSKY (R)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat).....	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de Neuro-Chirurgie.....	DAVID (M)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
(Port-Royal.....	VARANGOT (J)
(Foch	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécol.....	LEPAGE (F)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire.....	TURIAF (J)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile.....	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique -(Pitié).....	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LAMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE (S)
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.).....	DEPARIS(J.B.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie et thérap.générales	BOUDIN (G)

MM:

Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à T. pers.)	PARROT (J.L.)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER (L)
Thérapeutique	CONTE (M)

II : PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES, et MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) pr.s.ch. BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	BILSKI - PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)

Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.
	CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L.)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (G)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H) m.conf.
	ROYER (P)
	WOLKROMM (R)
Pédiatrie puériculture	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)

Pharmacologie	LEVY (Mlle J) pr.s.ch. BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtysiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) m.C.agr. GRELET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III : PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ADJOINTS A TITRE PERMANENT

Clinique chirurgicale : MM. ABADIE (P), AMELINE (A), HUGUIER (J) OLIVIER (C), PADOVANI (P), POILLEUX (F), ROUX (M), VERNE (JM)

Clinique médicale: MM. LEMAGUERESSE (J. pr.s.ch.) DOMART (A), PERRAULT (M) RAMBERT (P), THIEFFRY (S),

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J), MAYER (M), RAVINA (J).

Clinique ophtalmologique: MM. DESVIGNES (P), OFFRET (G).

Clinique oto-rhino-laryngologique : M.MADURO (R)

Clinique pédiatrique et de puériculture : M.LAPLANE (R)

Clinique psychiatrique : M.BARUK (H)

Clinique urologique : M.KUSS (R).

IV : PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ....MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire générale de la Faculté.....M.LENA (J)
Secrétaires.....Mme BEURLAND (H), Mlle CHAINTREUIL (G) Mlle HURE(A)
Conservateur chargé de la direction de la bibliothèque..... Mr le Dr HAHN (A)
Conservateurs.... Mlles DUMAITRE (P), GAICHON (A.M.)
Bibliothécaires... Mme CONTET (J), Mlles LAURENT (H), LEMOIR (G) Mlle QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur F. COSTE,

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur de Clinique Rhumatologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Cochin,

Qui nous a fait le grand honneur de nous prendre comme élève, et d'accepter la présidence de cette thèse.

Ses connaissances étendues et sa haute compétence ont particulièrement influé sur notre formation rhumatologique.

Avec notre sincère admiration
et notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé P.DEMBARRE,

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré ce travail et nous en a fourni les éléments;

Son expérience nous fut précieuse et son enseignement toujours profitable.

Avec notre profonde reconnaissance pour sa bienveillante et constante assistance.

A Monsieur le Docteur P. LAYANI,

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Qui orienta nos premières expériences rhumatologiques; ses leçons et ses conseils nous ont laissé un vif souvenir et une grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON,

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin de l'Hôpital Cochin,

Qui nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son service.

En témoignage de respectueuse gratitude pour la bienveillance qu'il nous a manifestée.

A Messieurs :

Le Professeur G. BOUDIN,

Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint Antoine,

Le Professeur Agrégé Michel LAROCHE,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Le Docteur [illegible],

Professeur au Collège de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Laënnec,

Qui nous ont prodigué un enseignement d'une rare qualité,

En témoignage de respectueux attachement,

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

MEDECINE :

Monsieur le Professeur J. QUEIU,
Monsieur le Docteur J. MOUSSOIA,
Monsieur le Professeur M.BARUETY,
Monsieur le Docteur F. LAYANI,
Monsieur le Doyen L. DUCOT,
Monsieur le Docteur R. SUZOR,

DERMATOLOGIE ET SYPHILIGRAPHIE :

Monsieur le Docteur P. UHRY,

PSYCHIATRIE :

Monsieur le Professeur R. MOREAU,
Monsieur le Docteur P. SERINGE,
Monsieur le Docteur F. LAYANI,
Monsieur le Docteur M. ALBSAUK - PARENT,
Monsieur le Professeur P. COSTE,
Monsieur le Professeur C. BOUDIN,
Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON,

A mes autres maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Docteur J. BARBIZET,
Monsieur le Docteur J. CAYLA,
Monsieur le Docteur H. GRIVAUX,

Médecins des Hôpitaux de Paris,

Mesdames : S. LAROCHE-BARRILLON, V. MAY,
MM. les Docteurs : CHAOUAT, CHIBOT, CHEVALLIER, DUIZEND, DURUPT, LAUNE, LAURAS, LEGRAIN, MARCEL, PEPIN, PICARD, PIGUET,

En souvenir de leur enseignement quotidien,

À mes Conférenciers d'Internat :

Le Professeur Agrégé J.P.BLANT, Chirurgien des Hôpitaux,

Le Docteur GARNY,

Le Professeur Agrégé G. MANN,

Le Docteur MARIN, Médecin Assistant des Hôpitaux,

Le Docteur [illegible],

Au Docteur Y. du LAC,

A Madame GODEFROY,

A Mademoiselle AUSCHER
et ses collaboratrices,

ce travail est en partie le leur,

A mes Amis,

A mes Parents,

Leur affection et leur exemple
m'ont toujours assisté,

A ma Femme,

A Martine, Eric et Bruno,

A tous les miens,

En témoignage de mon affectueux
attachement.

LE TRAITEMENT URICO - ELIMINATEUR

de la GOUTTE CHRONIQUE

La thérapeutique urico-éliminatrice par le Probénécid, qui béhéficie actuellement d'une expérience de dix années, a modifié considérablement le pronostic fonctionnel de la maladie goutteuse : le retour à une uricémie normale, la diminution des dépôts uratiques, la régression des arthropathies, et l'espacement des accès aigus, ont été des arguments suffisants pour en élargir les indications à la majorité des gouttes chroniques tophacées ou articulaires.

Certains échecs du Probénécid et des intolérances assez nombreuses étaient les seules limites de cette médication.

La découverte de nouveaux agents doués des mêmes propriétés, d'une activité supérieure et d'une tolérance souvent meilleure permet actuellement d'accorder le bénéfice du traitement uricosurique à la quasi - totalité des malades qui en sont relevables.

La nécessité d'un traitement permanent et l'utilisation encore récente de ces nouvelles drogues, posent des problèmes de tolérance q'une expérimentation prolongée, des essais d'alternance et d'association permettront vraisemblablement de résoudre.

En regard de ces succès thérapeutiques, les connaissances pathogéniques de la maladie goutteuse n'ont guère progressé depuis les éléments d'information précieux apportés en 1949 par les expériences isotopiques. L'utilisation régulière des urico-éliminateurs a cependant attiré plus particulièrement l'attention des chercheurs sur les mécanismes d'élimination rénale de l'Acide Urique, et certains travaux récents semblent donner une place plus importante à ce facteur rénal parmi les autres mécanismes de l'hyperuricie goutteuse.

Ces considérations nous semblent justifier un travail qui apporte les résultats de notre expérience des différents uricosuriques modernes au cours des quatre dernières années, et nous donnera l'occasion de faire une mise au point des théories récentes concernant l'intervention de l'urico-élimination rénale dans cette maladie métabolique encore si mal connue.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

P L A N E T T A B L E

Introduction : Rappel Pathogénique de la maladie goutteuse 3
La surcharge de l'organisme en A.U. (3) sources de l'acide urique endogène (5), apport exogène (6), excès de formation endogène (6), uricolyse (9).

I : Elimination rénale de l'A.U. chez l'homme normal :..... 11
méthodes de clearance (11), filtration glomérulaire (13), réabosrption tubulaire (17), sécrétion tubulaire (18).

II: Elimination rénale de l'A.U. chez le goutteux 21
Hyperuraturie (22), clearance de l'acide urique chez les goutteux (23), ultra filtrabilité (25), rôle de la diurèse (26), épreuves de surcharge purinique (27), hyperuricémies provoquées (28), conclusions (29), élimination chez les goutteux présentant une atteinte rénale pathologique (31)

III : Principes généraux de la thérapeutique uricosurique :.... 35
moyens d'action contre l'hyperuricie (36), mode d'action des uricosuriques (37), conséquences cliniques : sur l'uricémie (40), sur les tophus (40), sur les arthropathies (42), sur les crises (42), risques de l'urico-élimination thérapeutique : lithiase rénale (45), retentissement sur les fonctions rénales (48), déclenchement de crises articulaires aiguës (49).

IV : Méthodes d'étude de l'efficacité des uricosuriques :..... 51
principes (51), techniques et matériel (53), présentation des résultats (57)

V : Les principaux agents uricosuriques : 58
CYCLOPHOSPHAMIDE (59), SALICYLATE : étude bibliographique - (61), résultats personnels (67); ANTICOAGULANTS (69); HORMONOTHERAPIE CORTICO SURRENALE (70); PROBENECID : étude bibliographique (73); étude biologique (80); Longacid (85). PHENYLBUTAZONE (86) : dérivés de la Phényl butazone : G 25 671 (93) Sulfinpyrazone : étude bibliog. (95), étude biol. (100); G 29 701 (104). URICOSURIQUES DE LA SERIE DU CHLORO AMINO BENZOXAZOL : Zoxazolamine étude bibliog. (105), étude biol. (111); dérivés de la Zoxazolamine : acétyl amino chloro benzoxazol (114) autres dérivés (117).

VI : Activité comparée des principaux urico-éliminateurs.....119
Sur la clearance de l'A.U. (119), sur l'uraturie (120) sur l'uricémie (121), sur le coefficient d'épuration plasmatique (124).

VII : Utilisation clinique des uricosuriques :..... 126
indications (126), contre-indications (127), posologie (128), traitements associés (129), choix de l'uricosurique (130), incompatibilités (131), associations (132).

CONCLUSION 133

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Le mécanisme d'action et les indications d'une médication uricosurique ne sauraient être étudiés sans un rappel préalable des principaux éléments de la pathogénie de la goutte. Loin de vouloir entreprendre une revue complète de cette question qui sortirait du cadre de ce travail (*), nous nous limiterons à une brève étude des conceptions pathogéniques actuellement admises, en réservant un développement plus important à l'étude du facteur rénal.

L'observation clinique permet de distinguer deux aspects de la maladie goutteuse : l'apparition de manifestations inflammatoires aiguës, survenant sur un terrain particulier caractérisé essentiellement par une accumulation d'Acide Urique (A.U.) dans l'organisme

I : La surcharge de l'organisme en A.U. :

représente le trouble principal qui doit faire considérer la goutte comme une affection métabolique.

1) Son principal témoin est l'hyperuricémie :

Presque constamment observée si l'on pratique des dosages corrects et répétés. La classique technique colorimétrique de Folin est actuellement remplacée pour les travaux de recherche par une technique plus précise, enzymatique, utilisant l'uricase avec mesure spectrophotométrique (154). Aussi est-il admis qu'une uricémie supérieure à 60 mg/l est nécessaire pour porter le diagnostic de goutte.

(*) Le lecteur trouvera une documentation importante dans plusieurs revues générales récentes, qui nous ont apporté une aide précieuse dans la rédaction de ce chapitre (163, 209, 68, 60)

2) L'hyperuraturie :

constitue une preuve supplémentaire, d'observation moins constante, car elle est dépendante du fonctionnement rénal.

3) Une estimation beaucoup plus précise de la surcharge uratique de l'organisme goutteux a été apportée par la mesure du "pool miscible" de l'A.U. (BENEDICT, FORSHAM et STETTEN 1949 (17)

Il s'agit de la quantité d'A.U. capable de se mélanger rapidement à une dose d'A.U. marqué par l'Azote isotopique, injectée par voie veineuse. Le "pool miscible" mesuré par la méthode de dilution, est d'environ 1 g chez l'homme normal, et représente la quantité d'urates mobilisables contenus dans le plasma et les liquides extra-cellulaires Ce dernier contingent est cinq fois plus riche, chez l'homme normal, en A.U. que le secteur plasmatique.

L'étude de la courbe de concentration en fonction du temps révèle également que 500 à 750 mg d'A.U. sont renouvelés chaque jour chez l'individu normal. Ce "turn over" des urates représente 50 à 70 % du "pool miscible". Chez le goutteux, le pool s'élève considérablement, en particulier dans la goutte tophacée, où il peut atteindre 10 à 25 fois sa valeur normale. De tels chiffres, nettement supérieurs aux taux de saturation des liquides de l'organisme, laissent supposer l'existence d'A.U. mobilisable dans la périphérie des tophus. L'A.U. marqué a d'ailleurs été retrouvé dans cette région (18). La présence de cette fraction mobilisable du tophus rend illusoire l'étude du "turn over" des urates chez les goutteux. Elle réprésente, par contre, une portion labile des éléménts tophacés accessible aux tentatives thérapeutiques.

4) Les conséquences de l'hyperuricie s'observent enfin au cours de l'évolution clinique de la goutte : dépôts uratiques dans les articulations et le parenchyme rénal, formation des tophus : véritables précipitations uratiques intra-conjonctivales.

Ainsi la surcharge uratique apparît-elle comme le phénomène métabolique principal. Ses relations directes avec les accidents

aigus ne sont certes pas clairement démontrées, mais, responsables des arthropathies, des dépôts tophacés, de la lithiase rénale, et, peut-être, de l'insuffisance rénale du goutteux, elle détermine le pronostic lointain de l'affection. C'est pourquoi un traitement de fond de la goutte a toujours comme premier objectif le retour à une uricémie normale.

II : Les causes de l'hyperuricie goutteuse ont été partiellement éclaircies par les recherches modernes :

1) L'A.U. de l'organisme peut provenir de 2 sources principales

A/ D'une part, la dégradation diastasique des protides alimentaires et tissulaires, qui aboutit à la séparation et à l'oxydation des bases puriques,

B/ D'autre part, la synthèse des purines à partir d'éléments simples (holoprotéines). Elle est prouvée par des expériences utilisant l'administration de corps simples marqués par de l'azote ou du carboneisotopique. Les isotopes sont retrouvés dans les acides nucléiques tissulaires et dans l'acide urique excrété. Ces expériences permettent d'affirmer l'existence d'une synthèse endogène des purines à partir de métabolites simples: glycocolle, carbonates, glutamine, acide aspartique, formiates.
De nombreux acides aminés élémentaires peuvent donc servir de précurseurs aux purines endogènes, en fournissant les radicaux nécessaires à leur synthèse (lactates, sérine, thréonine, méthionine, histidine). La 4 amino 5 imidazol carboxamide constitue un intermédiaire important de cette synthèse qui, après une double cyclisation, aboutit à un ribotide d'hypoxanthine : l'acide inosique, capable de former de l'adénine ou de la guanine, et de s'intégrer aux grosses molécules d'acides nucléiques.

2) Quatre facteurs peuvent théoriquement être à l'origine d'une surcharge uratique :

- excès d'apport exogène,
- excès de formation endogène,
- insuffisance de destruction,

- insuffisance d'élimination rénale.

Il faut, en effet, rejeter d'emblée la théorie de l'urato-histechie, envisagée autrefois par Gudzent, comme une affinité particulière des tissus pour l'acide urique et qui serait incompatible avec l'hyperuricémie et l'hyperuraturie observaées chez les goutteux.

A/ L'excès d'apport exogène a servi de base à la théorie alimentaire de la goutte .

- En fait, le facteur diététique doit être envisagé sous un double aspect :

. D'une part, les excès alimentaires qui déclenchent l'accès de goutte aiguë : ils sont, en général, sans rapport avec la teneur en purines des aliments ingérés. L'alcool, les lipides, semblent bien plus souvent responsables (DELBARRE, 66).

. D'autre part, les erreurs diététiques qui aggravent l'encombrement uratique : ce sont, certes, les aliments riches en purines qui, par le jeu du catabolisme digestif ou cellulaire sont directement urico-formateurs. Mais aussi toute ingestion protidique, puisque les amino-acides les plus simples sont utilisables pour la synthèse endogène des purines.

- Le rôle de ce facteur alimentaire :

. est certain, puisque la goutte régresse considérablement en période de guerre et de disette,

. il n'est cependant pas suffisant pour expliquer la dyspurinie goutteuse, car nombre de malades ont toujours observé un régime alimentaire normal et équilibré, alors que nombre de gros mangeurs ont une uricémie normale.

B/ Le rôle d'un excès de formation endogène d'A.U.: est actuellement considéré comme prépondérant dans la genèse de la goutte:

a) cet excès peut provenir d'une dégradation massive des nucléoprotéines cellulaires,

c'est le cas des surcharges uratiques observées au cours des maladies du système hématopoiétique: leucoses chroniques, anémies hémolytiques, polyglobulies.

Aucun stigmate biologique d'un tel catabolisme n'est décelable dans la goutte commune (208)

b) l'excès proviendrait, en fait, d'un trouble de la synthèse de l'A.U. à partir d'acides aminés banaux.

L'existence d'une hyperuraturie observée chez de nombreux goutteux indemnes d'insuffisance rénale et soumis au régime apurinique, constitue une preuve indirecte de cette synthèse excessive.

Une preuve directe est apportée par l'étude de l'incorporation d'acides aminés marqués et administrés per os, dans l'acide urique urinaire.

Chez certains goutteux, l'incorporation de l'isotope dans l'A.U. urinaire est plus rapide et 3 fois plus importante que chez un sujet normal.

Les résultats de cette expérience :

- prouvent que l'organisme goutteux utilise de façon plus importante les acides aminés marqués pour la synthèse purinique,
- la rapidité de l'incorporation permet de supposer l'existence d'un cycle court, aboutissant à la formation d'A.U. à partir de l'hypoxanthine, sans passer par la constitution de grosses molécules d'acides nucléiques et leur dégradation ultérieure (215). Ce cycle court ne s'observe pas chez les polyglobuliques et serait particulier à la goutte primitive.

c) Cependant, le trouble de la synthèse endogène des purines n'est peut-être pas un phénomène général observé chez tous les goutteux :

- les premiers résultats expérimentaux obtenus avec la glycine N^{15} ne montraient une sur-incorporation dans l'A.U. urinaire que chez les malades présentant une hyperuraturie (19, 142, 230), qui ne représentent que 20 à 30 % des goutteux.

- des résultats analogues ont été obtenus avec le formiate (VILLA, ROMOCCHI et BALIABIO, 208) et la glycine (BENDICT et coll. 19)·

- par contre, WYNGAARDEN dans un travail récent (217) récapitule les résultats publiés par trois expérimentateurs concernant l'incorporation de la glycine marquée avec C^{14} (WYNGAARDEN et coll, SEEGMILLER et coll., GUTMAN et coll) et constate une incorporation exagérée chez les hyperuraturiques et chez la majorité des goutteux avec uraturie normale (7 sur 12).

- SEEGMILLER (175) a observé une production excessive d'A.U. dans une notable proportion mais non dans la totalité des malades étudiés. Chez cinq goutteux sur seize, il n'a pu mettre en évidence cette surproduction ni par l'incorporation de la glycine, ni par l'étude du "turn over" des urates.

- L'excès de formation d'A.U. semble donc être un phénomène très fréquent chez le goutteux, mais on ne peut affirmer actuellement qu'il est absolument constant.

d) la nature du trouble métabolique n'est pas connue, et pourrait être assimilée à un hyperfonctionnement des processus enzymatiques de synthèse.

Un trouble comparable est réalisé par l'administration de certains dérivés azotés (2 éthyl amino 1 - 3 - 4 - thiazol et 2 amino 1 - 3 - 4 - thiazol) qui déterminent une hyperuricémie avec hyperuraturie. L'étude isotopique a montré que ces réactions ne sont pas liées à une dégradation cellulaire mais à un arrêt de la synthèse nucléiqueau stade des polynucléotides ([illegible] et coll., 114).

C/ : Le rôle d'une insuffisance de destruction de l'Acide Urique :

a) a été longtemps négligé car l'organisme humain contrairement à celui des Mammifères, ne possède pas d'uricase, système enzymatique capable de dégrader l'A.U. en allantoïne et même en urée et ammoniaque.

b) plusieurs arguments plaident cependant en faveur d'une uricolyse chez l'homme :

- de petites quantités d'allantoïne ont été retrouvées dans les urines de l'homme (COSTE et coll. 54) elles seraient plus élevées chez le goutteux,
- après injection d'acide urique marqué sur N^{15}, on ne retrouve que 80 % du produit dans les urines. L'azote marqué est par contre mis en évidence dans l'ammoniaque et l'urée urinaire ainsi que dans l'azote fécal (WYNGAARDEN et STETTEN,218)

c) il existe donc une uricolyse extra-uricosurique chez l'homme, réalisée par des systèmes enzymatiques encore incomplétement analysés :

- destruction intra-intestinale : une partie de l'A.U. excrété dans la bile et le suc gastrique serait ainsi catabolisée par les bactéries intestinales. Ces dernières n'auraient cependant qu'une part minime dans l'uricolyse qui persiste presque intégralement après administration de sulfamides (218)
- oxydation en acide dehydro-urique sous l'action du cytochrome C, obsevée in vitro à pH physiologique par GRIFFITHS (88)
- dégradation en allantoïne et urée sous l'action des perozydases (TUTTLE et COHEN,206)
- dégradation en produits plus simples par la catalase (VILLA, CANELLA KIS ,cités in 209).

d) l'uricolyse non uricosurique de l'homme est néanmoins trop faible (200 à 300 mg par jour) pour qu'une limitation de ce processus puisse être invoquée pour expliquer la surcharge uratique goutteuse. Les expériences pratiquées chez les goutteux montrent d'ailleurs une augmentation de l'uricolyse (BUEARD, BISHOP et TALBOTT, 44).

D/ Le quatrième facteur théoriquement capable de provoquer ou d'aggraver la surcharge uratique est l'insuffisance d'élimination rénale de l'A.U. (*)

a) si ce facteur est manifeste chez les goutteux âgés présentant une insuffisance rénale chronique

b) il reste très discuté chez le goutteux jeune présentant des épreuves rénales normales et ce sujet mérite un développement plus important qui ne saurait être compris sans une mise au point physiologique de l'élimination rénale de l'Acide Urique chez l'Homme Normal.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

(*) En effet, l'élimination sudorale est pratiquement nulle et ne représente que 2 % de l'élimination urinaire (MUGLER, 139)

E L I M I N A T I O N R E N A L E D E L ' A C I D E U R I Q U E

C H E Z L ' H O M M E N O R M A L

I : Etude Globale :

1) La quantité d'acide urique éliminée chaque jour par le rein :

- est très variable et oscille entre 400 et 700 mg en régime normal,

- après uhe période suf isante de régime apurinique, GUTMAN et YU (99) Trouvent chez seize sujets normaux une chiffre moyen de 418 mg, formant l'uricurie de base. Ce résultat est en accord avec ceux publiés par les autres auteurs : FOLIN, BERGLUND, DERICK (78) en 1924 = 509 mg. BROCHNER, MORTENSEN (34) 1940 = 374 mg, FRIEDMAN et BEERS (81) 1950 = 390 mg. CROME, LASSEN (63) 1956 = 401 mg. DUBLES, DAVIS et ADAMS (168) 1956 = 583 mg. SANDBERG, CARTWRIGHT, et WINTROBE (168) 1956 = 410 mg.

2) Une étude plus précise de l'épuration rénale fait appel à des méthodes qui expriment la capacité du rein d'épurer le sang de son acide urique en un temps déterminé :

A/ La méthode des clearances met en rapport :

a) d'une part, la concentration en acide urique du plasma qui se présente au rein. Cette uricémie exprimée en mg/cm^3 est représentée par la lettre P .

b) d'autre part, la quantité d'acide urique éliminée dans les urines, exprimée en mg/cm^3, représentée par la lettre U

BROCHNER - MORTENSEN (31) a calculé sur ce principe un rapport semblable à celui proposé par Van Slyke pour l'urée :

$$C_{urates} = \frac{U \times V}{P}$$

V représentant le volume urinaire en cm^3/minute.

Alors que la clearance maxima de l'urée n'est valable que pour une diurèse supérieure à 2 cm^3/minute, cet auteur a observé que la clearance de l'acide urique est encore applicable pour des diurèses comprises entre 1 et 2 cm^3/minute.

Cependant, elle s'abaisse aux flux inférieurs à 1 cm^3/minute, qui représentent d'ailleurs les diurèses physiologiques. Afin de pallier cet inconvénient, les mesures de clearances s'effectuent sur de courtes périodes (30 à 60 minutes), après ingestion de boissons assez abondantes pour assurer un volume urinaire suffisant et diminuer en outre les causes d'erreur qui pourraient résulter d'une mauvaise récolte des urines. La clearance représente, par conséquent, un "instantané" de la fonction épuratrice du rein dans des conditions de diurèse légèrement supérieures à la normale.

Dans ces conditions, le chiffre de la clearance uratique est estimé selon la plupart des auteurs chez le sujet normal entre 8 et 10 cm^3/minute. (52, 56, 99, 141, 166, 174, 209).

Elle subit des variations importantes au cours du nycthémère en raison des variations de la diurèse : basse durant la nuit, elle s'élève légèrement entre 7 et 9 heures du matin, et s'abaisse durant l'après-midi (BROCHNER-MORTENSEN 31).

Elle serait également plus élevée chez l'enfant (212) et chez la femme en période d'activité génitale (121).

B/ Une autre méthode d'exploration est le calcul du rapport hémato-urinaire des urates dans le nycthémère :

$$\frac{\text{uricurie en g/24 h}}{\text{uricémie en g/litre}}$$

Chez le sujet normal, en régime apurinique, il varie entre 10 et 17 (COSTE ,55 . LEDERER 174). Ce rapport n'est, en fait, qu'une clearance des vingt-quatre heures; son intérêt n'est pas négligeable, car il permet une estimation de l'épuration rénale aux diurèses physiologiques.

3) Ces méthodes fournissent une appréciation globale de la fonction épuratrice rénale pour l'acide urique. Celle-ci peut relever de trois mécanismes dont il est nécessaire d'apprécier l'importance respective :

- filtration glomérulaire,
- réabsorption tubulaire,
- sécrétion tubulaire.

II : Le problème de la filtration glomérulaire :

Ce problème est immédiatement évoqué lorsque l'on considère le chiffre très bas de la clearance de l'acide urique qui ne représente qu'environ 7 % de la filtration glomérulaire (appréciée par la clearance de l'inuline ou plus approximativement par la clearance de la créatine endogène).

Cette"insuffisance" d'élimination uratique a été expliquée :

. soit par l'existence d'une proportion notable d'acide urique plasmatique non filtrable au niveau du glomérule en raison de liaisons solides aux protéines plasmatiques (DELAVILLE et JONES 65, ADLESBERG 3,), ou de la formation de grosses molécules polymérisées (WOLFSON et coll.210).

. soit par la filtration complète de l'acide urique au travers du glomérule et sa réabsorption massive par le tubule (YU, GUTMAN 223, SIROTA,184, BENN KERSLEY 15),

. soit par l'association des deux processus.

1) De telles divergences résultent de l'incertitude qui a longtemps existé sur l'état de l'acide urique dans le sérum :

A/ Les premières expériences de dialyse compensée (CHABANIER 48), et d'ultra-centrifugation sous pression d'azote (ACHARD 2) suggéraient une diffusion complète de l'acide urique dans le sérum. Il n'est cependant pas impossible qu'une partie de l'acide urique soit lié aux protéines et, se trouvant en état d'équilibre avec l'acide urique libre, soit progressivement libéré au cours de ces expériences.

B/ D'autres expériences d'ultra-filtration (sur collodion, cellophane, et autres membranes semi-perméables), mettaient au contraire, en évidence une fraction liée non ultra-filtrable, qui serait libérée par hydrolyse sulfurique du sérum (DELAVILLE et JONES). Cette fraction atteint des proportions très variables selon les Auteurs (30 % pour DELAVILLE et JONES, 16 % pour ADLESBERG et coll.) et des écarts considérables sont observés entre plusieurs sujets d'une même série et même lors de mesures successives chez le même individu (4 à 24 % ADLESBERG). De telles variations rendent délicate l'interprétation de ces résultats obtenus par des méthodes de dosages actuellement dépassées (technique de Folin à l'acide phosphotungstique par exemple) et plus ou moins modifiés par les différentes méthodes de déféçation utilisées.

C/ WOLFSON et coll. émettent l'hypothèse de formes polymérisées de l'acide urique, certaines étant ultra-filtrables et d'autres, à l'état colloïdal, non ultra-filtrables. Ils fondent cette théorie sur plusieurs arguments :

a) des expériences d'ultra-filtration: effectuées chez deux hommes normaux, elles retiennent respectivement 27 % et 19 % d'urates plasmatiques.

b) l'étude physico-chimique des précipitations uratiques observées chez des poulets dont l'azotémie a été élevée par ligature urétérale. Il faut cependant remarquer que la physiologie rénale chez les oiseaux est bien particulière: leurs glomérules sont très réduits, leur excrétion tubulaire prépondérante (MARRS 135) et l'acide urique représente chez eux le principal déchet azoté.

c) La faible quantité d'urates retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien. Mais la composition de ce liquide diffère en de nombreux points d'un simple ultra-filtrat plasmatique, la concentration de nombreuses substances filtrables dans le L.C.R. étant notablement plus basse que dans le sérum.

D/ Quelque soit le crédit accordé à ces expériences, la portion d'acide urique lié décelée par elles, n'est jamais assez importante pour expliquer à elle seule la faiblesse de la clearance uratique.

2) Aussi la plupart des études récentes considèrent-elles comme acquise la filtration complète de l'acide urique plasmatique à travers les glomérules :

A/ Cette théorie est en accord avec les recherches expérimentales de BORDLEY et RICHARDS (30): chez la grenouille et le serpent, la concentration en A.U. du filtrat glomérulaire prélevé par micro-ponction, est identique à celle du plasma. Les grandes différences qui séparent la physiologie rénale de ces animaux et celle de l'homme empêchent d'accorder à cette démonstration toute sa valeur.

B/ Des expériences de clearances ont été effectuées chez le chien dalmate qui présente une uraturie très importante. Cette particularité n'est pas secondaire à un déficit en uricase tissulaire mais à une incapacité tubulaire de réabsorption des urates filtrés (caractère héréditaire récessif). Or, la clearance des urates est du même ordre chez le Dalmate que la filtration glomérulaire (FRIEDMAN et BEERS 82).
De plus, le salycilate, qui diminue la réabsorption tubulaire, ne modifie pas le rapport C_{AV} / $C_{créatinine}$ chez le chien dalmate, alors qu'il l'élève notablement chez les autres chiens.

Ces constatations sont interprétées comme une preuve de la filtrabilité totale de l'acide urique et la sécrétion tubulaire retrouvée chez le dalmate (KESSLER111) ne semble pas assez importante pour modifier ces conclusions.

C/ Plus démonstrative est l'étude de la clearance de l'A.U. chez un malade atteint d'une lésion tubulaire de type Toni-Debré-Fanconi, observée par SIROTA, YU et GUTMAN (185, 186). Chez ce sujet dont le rein était incapable de réabsorber les urates, la clearance de l'A.U. s'est trouvée égale au taux de la filtration glomérulaire et le rapport C_{urates} / $C_{inuline}$ égal à 0,984 (alors que chez l'homme

normal il est de 0,067). Une telle observation est incompatible avec l'existence d'une portion notable d'A.U. non filtrable dans le plasma, à moins de supposer l'existence d'une sécrétion tubulaire exactement proportionnelle. L'absence de toute réponse uricosurique après Bénémid chez ce sujet semble d'ailleurs lever cette objection.

D/ Une élévation analogue de la clearance uratique a été observée au cours des néphropathies et de l'insuffisance rénale (COOMBS et TALBOTT 52) approchant ce chiffre de la clearance à l'inuline, sans que l'on puisse affirmer que cette dernière reflète exactement la filtration glomérulaire dans ces reins pathologiques.

E/ Enfin, les recherches des Auteurs Italiens utilisant l'électrophorèse sur papier n'ont pu mettre en évidence aucune inhomogénéité de l'A.U. plasmatique.

Ces recherches ont été effectuées dans des conditions expérimentales très variées, utilisant plusieurs substances tampon, avec des modifications du pH, de la pression osmotique, de la température, et des différences de potentiel (SALTERI 167).

L'Acide Urique ne migre pas avec les protéines mais apparaît sous forme d'un pic isolé précédant la bande des albumines. Son comportement électrophorétique est identique à celui de l'A.U. pur ajouté in vitro dans le sérum (ROBECCHI 209). Il n'est pas modifié par l'administration de substances actives sur le métabolisme et l'excrétion de l'A.U.

3) Il semble donc actuellement admis que l'A.U. plasmatique est pratiquement filtrable en totalité au niveau des glomérules, et le taux d'urates filtrés peut être considéré comme égal au produit de la clearance de l'inuline par la concentration plasmatique d'A.U. Il serait chez l'homme normal de 6,8 mg/minute (GUTMAN 99)

III : La réabsorption tubulaire :

Dans cette hypothèse, le déficit de la clearance de l'acide urique est attribué à une réabsorption tubulaire importante, supérieure à 90 % des urates filtrés.

1) L'existence d'une réabsorption active de l'acide urique était déjà suggérée par TALBOTT en 1943 (199 b). Cet auteur constatait l'augmentation du rapport $C_{urates}/C_{inuline}$ sous l'action d'un certain nombre de substances connues comme étant activement transportées par les cellules tubulaires: glucose, salicylate, rouge phénol, diodrast, P.S.P .

2) La réabsorption tubulaire des urates est normalement proportionnelle à la quantité d'acide urique filtré présenté au tubule rénal :

Si le taux d'acide urique filtré est artificiellement augmenté chez l'homme normal au moyen d'une perfusion intra-veineuse, la réabsorption tubulaire s'élève proportionnellement (BERLINER 16).

Ce fait n'avait pas été observé au cours des recherches antérieures (BERGLUND et FRISK 21) qui n'utilisaient pas des variations de concentration plasmatique assez importantes.

L'augmentation progressive de la réabsorption au cours de ces expériences s'observe jusqu'à l'obtention d'une vitesse maxima de réabsorption, au-delà de laquelle aucune élévation de celle-ci n'apparaît en fonction de l'augmentation des urates filtrés. Cette vitesse maxima de réabsorption ou Tm de l'acide urique, a été estimée par BERLINER à 15 mg/minute pour une surface corporelle de 1 m^2,73.

Un tel phénomène suggère l'existence d'un processus actif de réabsorption tubulaire, de capacité limitée, et vraisemblablement de nature enzymatique, semblable à ceux observés pour d'autres substances (glucose, amino-acides, Vitamine C etc...)

Le siège de cette réabsorption semble être au niveau de la partie proximale du tubule: en effet, le syndrome de Toni-Debré-Fanconi s'accompagne d'une hypouricémie avec hyperuraturie et

élévation notable de la clearance de l'A.U. (40 cm^3/minute) non modifiée par l'administration de Probénécid (184).

3) Ainsi, selon la conception classique de l'Acide Urique :

- serait filtré en totalité au niveau des glomérules,
- une fraction très importante du filtrat (90 à 95 %) serait réabsorbée par le tubule proximal,
- seuls les 5 à 10 % restants seraient éliminés dans les urines; cette proportion demeurant indépendante de la quantité d'urates filtrés présentés aux tubules,
- enfin, l'élévation du Tm de l'acide urique est telle que la capacité de réabsorption n'est jamais saturée dans les conditions physiologiques (une saturation du pouvoir de réabsorption serait atteinte par des chiffres d'uricémie de 15,8 à 18,7 mg %,186).

IV : La sécrétion tubulaire :

1) La théorie de filtration réabsorption se heurtait cependant à plusieurs difficultés :

A/ La capacité de réabsorption étant trop grande pour se trouver saturée, elle ne peut constituer un facteur de régulation de l'excrétion uratique chez l'homme normal. La nature même de ce mécanisme régulateur restait d'ailleurs obscure.

B/ L'administration de Pyrazinamide (220) ou de Lactate de soude (229) provoque une chute rapide et importante de l'excrétion urinaire de l'acide urique sans diminution du taux d'A.U. filtré. Cette réduction de la clearance de l'A.U. ne pourrait être attribuée, selon la conception classique, qu'à une stimulation de la réabsorption tubulaire sous l'influence de ces substances, ce qui est peu vraisemblable.

C/ Les effets du salicylate (225) et d'autres drogues uricosuriques (224) (Phénylbutazone et ses dérivés, Probénécid) sur l'excrétion de l'acide urique sont encore plus paradoxaux. Ils élèvent la clearance de l'A.U; à forte concentration et l'abaissent, au contraire, à faible concentration. Ceci ne pourrait s'expliquer qu'en supposant que de petites doses stimulent la réabsorption tubulaire de l'A.U. et que de grosses doses la suppriment. A l'extrême, les doses intermédiaires, qui n'ont que peu ou pas d'action sur la clearance, entraîneraient à la fois, selon ce raisonnement, une stimulation et une réduction des processus de réabsorption tubulaire.

2) Une explication satisfaisante de ces données est apportée par l'existence d'une sécrétion tubulaire de l'A.U:

A/ Une telle sécrétion existe chez l'animal :

a) POULSEN et PRAETORIUS(cité in 36) ont observé après perfusion d'A.U. chez le lapin, un rapport $C_{urates}/C_{inuline}$ supérieur à l'unité,

b) plusieurs auteurs avaient également observé chez le chien dalmate, une clearance des urates supérieure à la filtration glomérulaire (WOLFSON 213, [illegible] cité in 213)

c) des expériences utilisant la technique du "Stop Flow" chez le Dalmate ont mis en évidence l'activité sécrétoire au niveau du tube proximal (KESSLER111). Elle est stoppée par l'administration de Probénécid.

B/ Une sécrétion tubulaire d'acide urique a été observée par PRAETORIUS et KIRK (155) chez un jeune homme de 28 ans, hypouricémique et en bonne santé apparente, dont la clearance uratique était dix fois supérieure à la normale et excédait de 50 % la clearance de l'inuline. Chez ce sujet, les précurseurs de l'A.U. étaient très élevés dans les plasma, et il peut être considéré comme un équivalent humain du chien dalmate.

C/ L'existence d'un processus de sécrétion tubulaire semble enfin démontrée chez l'homme normal, puisqu'en bloquant partiellement la réabsorption tubulaire à l'aide de fortes doses d'uricosurique, GUTMAN et YU en 1959 (100) ont pu obsever des rapports : urates excrétés / urates filtrés supérieurs à l'unité.

Si ces travaux se trouvent confirmés, l'élimination urinaire de l'A.U. pourra être considérée selon un mécanisme voisin de celui observé pour le Potassium :

- filtration pratiquement totale de l'A.U. plasmatique par le glomérule
- réabsorption complète du filtrat par le tubule,
- la sécrétion tubulaire de l'A.U. constituant le mécanisme en grande partie responsable, dans les circonstances ordinaires, de l'excrétion urinaire de l'A.U.

3) Cette conception appelle plusieurs remarques théoriques :

A/ L'importance de la sécrétion tubulaire n'est pas encore précisée. Elle pourrait être supérieure à la quantité d'A.U. excrétée car une certaine ignorance persiste sur le siège exact au niveau du néphron de la sécrétion et de la réabsorption. Il n'est pas interdit de penser qu'une fraction des urates sécrétés par le tubule puisse être réabsorbée en même temps que la fraction filtrée.

B/ L'existence d'une sécrétion tubulaire vient compliquer considérablement l'étude de la réabsorption de l'A.U. chez les goutteux. Les comparaisons de clearances qui servaient de base à la plupart des recherches sur cette question ne sont plus valables.

C/ Ce mécanisme d'élimination rénale peut sembler bien complexe à l'égard d'une substance de déchet comme l'acide urique, et certains ont voulu y voir un vestige évolutif du système des Mammifères qui réabsorberaient l'A.U. en vue de sa conversion en allantoïne. Sans s'attarder sur ces considérations finalistes, nous remarquerons avec GUTMAN qu'en l'absence de réabsorption, la concentration urinaire de l'A.U. pourrait entraîner la formation de calculs et un tel risque ne doit pas être méconnu dans la pratique des uricosuriques.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ELIMINATION RENALE DE L'ACIDE URIQUE

CHEZ LE GOUTTEUX

Les observations de GARROD (84) sont à l'origine d'une théorie rénale de la goutte accordant à la déficience de la fonction excrétrice du rein goutteux une part importante dans la pathogénie de la maladie.

Cette conception a été critiquée à l'aide de nombreux arguments :

- l'existence fréquente d'une hyperuraturie dans la goutte,
- l'apparition très tardive et inconstante des accidents rénaux au cours de l'évolution de la goutte où l'on observe des crises articulaires et la constitution de dépôts uratiques alors que les fonctions rénales ne sont pas perturbées,
- la rareté et la discrétion de l'hyperuricémie chez les malades en état d'insuffisance rénale avancée,
- la mise en évidence de l'exagération de la synthèse endogène de l'A.U. par les expériences utilisant les isotopes.

Ces arguments ne permettent cependant pas d'éliminer la participation d'une perturbation discrète de l'élimination rénale capable d'aggraver l'hyperuricémie.

En raison de la faible élimination rénale de l'A.U., il suffirait, en effet, d'une baisse très minime du rendement tubulaire pour favoriser à la longue un encombrement uratique considérable et affecter profondément le cours de la maladie. (UHRY, 207). L'existence de ce désordre minime reste difficile à apprécier, et les résultats expérimentaux sont souvent contradictoires.

I : L'existence même d'une hyperuraturie chez le goutteux a été longtemps contestée :

1) Les premières recherches (BRUGSH et SHITTENHELM, 40) montrent une uraturie moins élevée chez le goutteux que chez le sujet normal? Ces premières mesures sont entachées de causes d'erreur et il s'agit souvent de malades âgés, présentant un certain degrè d'insuffisance rénale.

2) Les travaux ultérieurs utilisant de meilleurs techniques de dosages et de plus larges séries de sujets, confirment l'existence chez les sujets jeunes, indemnes d'insuffisance rénale, d'une excrétion normale ou subnormale des urates dont les taux sont généralement supérieurs à la normale.

A/ Des résultats concordants sont rapportés par FOLIN et coll. (76) chez trois goutteux, par BROCHNER-MORTENSEN (35) chez onze goutteux comparés à vingt témoins normaux, par TALBOTT et COOMBES (202) chez deux goutteux compárés à trois témoins, par FRIEDMAN et BEERS (81) chez cinq goutteux et six témoins, par GUTMAN et YU (89, 92) dans cinquante-cinq cas de goutte avec onze témoins, par AUQUIER (8) chez quinze goutteux.

B/ Une étude plus récente de GUTMAN et YU en 1957 (99) donne les chiffres suivants :

- uraturie moyenne chez 16 sujets normaux : 418 ± 70 mg/24 h
- uraturie moyenne chez 300 goutteux : 497 mg/24 h.

Ces chiffres s'étalent entre 190 et 1520 mg/24 h, comprenant :

200 cas, soit 67 % avec une uraturie normale,
13 cas, soit 4,3 % avec une uraturie inférieure à la normale,
87 cas, soit 29 % avec une uraturie supérieure à 558 mg/24 h, dont 34 cas (18 %) avec une uraturie supérieure à 628 mg/24 h.

3) Il faut remarquer que l'hyperuraturie est loin d'être constante chez le goutteux et n'intéresse que 20 à 30 % des cas ; l'absence d'hyperuraturie chez la majorité des hyperuricémiques semble difficilement compatible avec une clearance normale de l'acide urique. (81)

II : C'est sur l'état de la clearance de l'A.U. chez le goutteux que les avis sont le plus partagés :

Il importe d'étudier la clearance chez des sujets présentant des épreuves fonctionnelles normales, en exigeant des critères biologiques précis (GUTMAN): recherche d'albuminurie, concentration urinaire, urée sanguine, épreuve d'élimination de la PSP.

1) La majorité des auteurs anglo-saxons considère qu'il n'y a pas de différence nette entre la clearance de l'A.U. des goutteux et celle des individus normaux:

A/ BROCHMER - MORTENSEN (35, 33) dans 17 cas sur 20 de goutte, trouve une clearance soit dans les limites de la normale, soit abaissée lorsqu'il existe une réduction nette des clearances de l'urée et de la créatinine, mais jamais dans ce cas, inférieure à 60 % de la normale. Cependant, cet auteur ne considère comme goutteux que les sujets ayant une uricémie au-dessus de 85 mg/litre, et le chiffre de clearance considéré comme normal est relativement bas (7,08 cm^3/minute).

B/ COOMBES (52) ne trouve pas de diminution de la clearance chez 27 goutteux comparés à 55 témoins,

C/ FRIEDMAN et BEERS (81) trouvent une clearance normale chez 6 goutteux sur 8,

D/ Il faut surtout insister sur le travail considérable de GUTMAN et YU (99) concernant 300 goutteux. Chez 150 d'entre eux indemnes d'altération rénale, la clearance moyenne est de 7,5 $\pm$ 1,5 cm^3/minute? Par comparaison à la clearance moyenne de 61 témoins qui est de 8,7 $\pm$ 2,5 cm^3/minute, aucune modification statistiquement significative n'est constatée.

2) Plusieurs auteurs européens apportent des résultats tout à fait différents :

A/ LEDERER et SERANE (174) trouvent une clearance de l'A.U. inférieure à 8 cm^3/minute chez 62 goutteux sur 82 en régime normal et indemnes d'insuffisance rénale. Elle est parfois très basse et de l'ordre de 4 à 5 cm^3/minute. Chez 20 goutteux, elle était normale et jamais elle ne s'est trouvée augmentée. Le chiffre considéré comme normal par ces auteurs est assez élevé (8 à 12 cm^3/minute).

B/ MUGLER et coll. (141) ont pratiqué 341 mesures de clearance chez 250 sujets hyperuricémiques soumis à un régime normal, et présentant des épreuves fonctionnelles non perturbées : 50 % des clearances sont inférieures à la normale pour une diurèse supérieure à 1,5 cm^3/minute.

C/ SALA et coll (166) trouvent chez 5 goutteux sans altération rénale biologique, une $C_{A.U.}$ moyenne de $3,87 \pm 0,43$ cm^3/minute. Par rapport à un chiffre moyen de $9,25 \pm 0,75$ cm^3/minute observé chez 30 témoins, la différence est hautement significative.

D/ VILLA et ROBECCHI (209) trouvent également :
chez le sujet normal, une $C_{A.U.}$ moyenne de 9,79 cm^3/minute,
chez le sujet goutteux, une $C_{A.U.}$ moyenne de 3,31 cm^3/minute

E/ RICKEWAERT (164) fait les mêmes constatations chez 17 goutteux dont la clearance moyenne de l'A.U. est de 5,82 cm^3/minute, 8 témoins où elle est de 9,49 cm^3/minute.
La clearance des 24 heures chez les mêmes goutteux est de 4,18 contre 8,88 chez les témoins.

III : Plusieurs observations sont nécessaires pour tenter d'expliquer ces données contradictoires :

1) Il est admis que l'acide urique du goutteux, comme celui du sujet normal, est entièrement ultra-filtrable au niveau du glomérule :

Les expériences d'ultrafiltration effectuées par CHABANIER (48) BERLINER et coll. (16), BENE et KERSLEY (15) ne montrent aucune différence de diffusibilité entre les 2 catégories de sérum.

YU et GUTMAN (283) au cours d'expériences d'ultrafiltration par deux procédés différents n'ont pas mis en évidence de différence entre sérum goutteux et sérum normaux (Certes, ceci n'exclut pas la possibilité d'amas d'acide urique polymérisés aux fortes concentrations réalisées dans la goutte, mais les lésions ne semblent pas assez importantes pour modifier de façon significative la diffusibilité).

Le comportement électrophorétique de l'acide urique des goutteux est le même que celui des sujets normaux.

Dans ces donditions, le taux d'urates filtrés, calculé chez 150 goutteux par GUTMAN, en faisant le produit de la clearance à l'inuline par la concentration plasmatique de l'A.U. est de 10,1 $\pm$ 2,8 mg/minute.

2) L'ultrafiltrabilité totale étant admise, la baisse de la clearance uratique chez le goutteux, en l'absence d'insuffisance rénale, résulterait d'un trouble de la fonction tubulaire :

La nature même de ce trouble est difficile à déterminer pour plusieurs raisons : tout d'abord, le calcul de la réabsorption tubulaire se fait par soustraction : urates filtrés - UV urates. Un tel calcul manque de précisions (car des quantités faibles sont soustraites de quantités importantes) et une légère variation, suffisante pour influencer notablement la rétention d'acide urique, pourrait facilement passer inaperçue de cette méthode (99).

En outre, cette mesure suppose l'absence de sécrétion tubulaire: or, l'existence de cette dernière semble établie par des argumehts sérieux et une anomalie de la fonction éliminatrice de l'A.U. chez le

goutteux pourrait, en principe, relever de deux mécanismes :

- soit exagération de la réabsorption tubulaire (LEDERER, VILLA et ROBECCHI, [illegible] (204),
- soit diminution de l'excrétion tubulaire.

L'importance respectivre de ces deux processus ne peut être précisée par les méthodes de clearance. Aussi, au cours d'une étude du mécanisme d'excrétion rénale de l'A.U. doit-on se contenter de l'expression <u>"réabsorption tubulaire apparente de l'acide urique "</u>.

3) <u>Plusieurs auteurs français expliquent leurs résultats en considérant que les variations de la diurèse modifient chez le goutteux la clearance de l'A.U.</u>

Cette dernière serait abaissée aux basses diurèses qui correspondent aux diurèses physiologiques :

A/ LEDERER et SERANE (174) ont calculé leurs clearances sur des débits urinaires assez faibles, de l'ordre de 1 à 2 cm^3/minute, alors que d'autres auteurs les ont calculées avec des débits beaucoup plus importants (3 cm^3/minute pour BROCHNER-MORTENSEN).

Ils ont observé une discordance entre la clearance et le rapport hémato-urinaire de l'acide urique en 24 heures. Le rapport était entre 8 et 9, donc très nettement diminué chez 140 goutteux sur 150. Or, l'étude de ce rapport se situe dans les conditions de diurèse physiologique.

Ils ont également constaté que l'oligurie réduit la clearance et le rapport hémato-urinaire de l'A.U. de façon plus importante chez le goutteux que chez le témoin. A l'inverse, une augmentation importante et brutale du débit urinaire, correspondant aux conditions expérimentales des techniques de clearan ce, augmenterait fortement la clearance de l'A.U.

Ce phénomène serait électif car la clearance de l'urée ne subit pas de telles variations.

B/ MUGLER et coll :(141) :

Ils distinguent parmi 341 clearances d'acide urique chez des goutteux : 166 clearances déterminées à un débit supérieur à 1,5 cm^3/minute, 83 d'entre elles sont inférieures à la normale, soit 50 %;

175 clearances déterminées à une débit supérieur à 1 cm^3/minute le nombre de clearances pathologiques atteint 128, soit 80 %.

Une étude des clearances en fonction du débit urinaire leur permet d'observer chez les hyperuricémiques : d'une part, que la clearance est à peu près indépendante de la diurèse entre 0,5 et 1,5 cm^3/minute, d'autre part qu'elle s'élève nettement et régulièrement avec l'augmentation de la diurèse pour les débits supérieurs à 1,5 cm^3/minute.

Les auteurs déduisent de ces observations qu'en condition de diurèse normale, le rein du goutteux présente une difficulté à excréter l'acide urique qui joue un rôle dans la rétention uratique. Ils pensent trouver une confirmation de cette théorie en constatant que les sujets qui présentent les uricémies les plus élevées sont précisément ceux qui ont les clearances les plus basses.

Ce déficit rénal serait spécifique et indépendant du pouvoir de concentration global du rein (ABRAMI et LICHTWITZ, 1) (SERR, MIROUZE et BONNET, 176).

4) La simple comparaison des clearances de sujets normaux à celles des goutteux peut sembler insuffisante, et plusieurs expérimentateurs ont tenté d'étudier le fonctionnement du rein goutteux au cours des surcharges puriniques :

A/ BROCHNER - MORTENSEN (32) a réalisé des épreuves de charge par ingestion de 300 g de ris de veau ou par perfusion intra-veineuse de 2 g d'A.U.:

Chez dix témoins, il trouve une clearance augmentée de 60 à 80 % par rapport à la clearance de repos,

Chez 14 goutteux, sur 16, il n'observe aucune élévation de clearance supérieure à 50 %.

B/ De GRACIANSKY (86), puis COSTE et AUQUIER (56) ont également effectué des épreuves de charge. Après ingestion de 400 g de ris de veau chez 4 goutteux et 10 témoins, ces derniers observent que l'élimination urinaire est retardée chez le goutteux avec dans 3 cas sur 4 une flèche d'hyperuraturie moins élevée. Mais ce retard d'élimination n'est pas spécifique de la goutte et il n'est pas constant. (AUQUIER 8).

5) Des travaux plus récents ont essayé, dans le même esprit, de comparer le fonctionnement rénal du goutteux à celui de sujets normaux placés expérimentalement dans des conditions d'hyperuricémie identiques. Les résultats de ces études ne sont pas concordants :

A/ Selon GUTMAN et YU (99) qui comparent la réabsorption tubulaire apparente des urates chez les goutteux à celle de sujets normaux soumis à des perfusions constamment croissantes d'A.U. la réponse tubulaire des goutteux ne semble pas être différente de celle de l'homme normal, pour des taux d'urates filtrés équivalents. Ces affirmations sont cependant exprimées avec réserve; les auteurs insistent sur la grande dispersion des résultats et constatent un important chevauchement entre les données des deux séries.

B/ NUGENT et TYLER en 1959 (144) ont étudié à plusieurs reprises les fonctions rénales de huit goutteux et de sept témoins recevant des précurseurs de l'acide urique (acides ribonucléique et désoxyribonucléique) administrés per os, pendant des périodes de 3 à 5 jours afin d'élever leur concentration d'A.U. plasmatiques et leurs taux d'urates filtrés dans les limites observées chez les goutteux.

Dans ces conditions, ils ont constaté que les non goutteux présentaient une clearance de l'A.U. et un taux d'excrétion bien supérieurs aux taux observés chez les goutteux. Afin d'éliminer l'éventualité d'une modification ou d'une adaptation du comportement rénal au cours des hyperuricémies prolongées, 4 témoins ont été soumis au régime hyperpurinique pendant un mois sans modification des résultats.

A la lumière de ces observations, on peut considérer qu'une clearance normale de l'A.U. chez un goutteux peut constituer un signe indirect d'insuffisance éliminatrice, puisque la clearance d'un sujet normal s'élève pour des taux d'uricémie analogues.

C/ Ces données sont en accord avec les observations faites chez les leucémiques.

Chez ces malades qui présentent une hyperproduction importante d'A.U. ROMUCCHI (209) observe une augmentation sensible de la clearance de l'A.U. qui atteint 14,2 cm^3/minute.

Il semble exister chez ces sujets une adaptation du tubule rénal à la surproduction uratique qui ferait défaut chez le goutteux.

Une étude plus récente de J.BERNARD et coll. (6), portant sur 48 leucoses aiguës, confirme ces résultats (sauf chez quelques malades qui semblent présenter une baisse de l'excrétion rénale de l'A.U. réalisant un état analogue à celui observé chez certains goutteux).

D/ Devant ces faits contradictoires, les résultats statistiques publiés par GUTMAN et YU en 1957 ont été recalculés (BISHOP et coll. 217) et il semble que la valeur moyenne de la réabsorption tubulaire apparente des urates chez le goutteux diffère de façon significative de celle des témoins.

IV : En conclusion :

1) Bien que difficilement conciliables à l'heure actuelle, ces travaux ont eu le mérite de mettre en évidence la complexité d'une étude correcte de l'élimination rénale chez le goutteux; les principales difficultés proviennent des variations individuelles et journalières de l'uraturie, des insuffisances de la méthode des clearances qui ne donne qu'une aperçu global et grossier du fonctionnement rénal et reste soumise à de nombreuses variations sous l'action de facteurs difficilement contrôlables : diurèse, degrè de l'hyperuricémie, par exemple.

2) Si les résultats des épreuves de charge sont encore trop partiels pour être opposés au travail princeps présenté en 1957 par GUTMAN et ses collaborateurs, ils ne nous autorisent plus à négliger systématiquement l'existence d'un facteur rénal dans la pathogénie de la goutte.

De nouvelles expérimentations après épreuves de charge seront nécessaires pour établir de façon précise si la clearance de l'acide urique du sujet normal s'élève de façon constante en fonction d'une augmentation de l'uricémie, ou s'il existe des variations individuelles importantes dans la réponse rénale à la surcharge uratique, ce qui expliquerait bien des contradictions.

3) En l'attente de ces précisions, quelques hypothèses pathogéniques nouvelles peuvent être envisagées :

LEDERER et SERAIE (120) envisageaient déjà qu'un trouble métabolique essentiel, l'hyperproduction d'acide urique puisse entraîner une gravelle urique chez des sujets aux reins normaux, et être dissimulé chez les goutteux par une insuffisance d'élimination rénale.

Plus récemment SEEGMILLER (173) remarque que l'atteinte de l'élimination rénale traduite par une diminution significative du rapport $C_{urates}/C_{inuline}$ concerne précisément les goutteux chez lesquels il n'a pas pu mettre en évidence une surproduction d'A.U. ce qui permettrait d'envisager deux catégories de goutteux :

- chez la majorité d'entre eux, une production excessive d'A.U. représenterait le facteur principal d'uricémie,

- chez un petit nombre, une baisse de l'excrétion rénale pourrait constituer un facteur d'uricémie valable en l'absence d'hyperproduction.

Pour WINGAARDEN (217) les deux facteurs, surproduction et baisse de l'élimination, peuvent, certes, être à l'origine d'une hyperuricémie mais il n'est pas impossible qu'ils soient associés.
L'auteur émet l'hypothèse d'une aberration métabolique responsable

à la fois de la surproduction d'acide urique et d'une substance agissant sur le tubule pour réduire la clearance. Il serait même possible que l' "erreur génétique" responsable de la goutte aboutisse à une modification de la structure protéique qui affecterait deux enzymes: l'une concernant la synthèse purinique et l'autre concernant le transport des urates dans le tubule rénal. Cette théorie suppose l'existence d'une hérédité monogénique de l'hyperuricémie du type de celle proposée par STECHER (194), conception qui n'est pas admise par tous les généticiens.

V : Elimination de l'acide urique chez les goutteux présentant une atteinte rénale pathologique :

S'il est discutable chez le sujet jeune, le facteur rénal aggrave incontestablement l'uricémie chez les goutteux porteurs d'une insuffisance rénale.

Certains auteurs ont même supposé qu'une goutte latente puisse être révélée par une insuffisance rénale (MEMILL, BAUER, et KLEMPERER cité in 216

Deux ordres de manifestations rénales sont observées au cours de l'évolution de la goutte :

- la lithiase rénale,
- les néphropathies chroniques avec insuffisance rénale.

1) La lithiase uratique :

conséquence directe d'une élimination urinaire excessive d'A.U., ne semble pas jouer un rôle important dans l'aggravation de la maladie : certes, elle est fréquente et intéresse entre 5 et 30 % des goutteux selon les statistiques les plus récentes (GUTMAN, 99), (de SEZE, 182), (GAUCHER, 128), (RAVAULT, 160). Mais, elle est mieux tolérée que les autres lithiases (160, 71) et n'entraîne que rarement des complications: anurie, infection urinaire, néphropathie interstitielle génératrice d'insuffisance rénale.

L'emploi des thérapeutiques uricosuriques peut cependant favoriser en principe son apparition et impose des mesures préventives sur lesquelles nous reviendrons.

2) Souvent, des manifestations d'insuffisance rénale s'observent chez les goutteux sans phénomènes lithiasiques :

A/ Pour la plupart des auteurs anglo-saxons, elles seraient fréquentes (20 %: 65 cas d'atteinte rénale caractérisée sur les 300 malades de GUTMAN,(99),) et représenteraient une complication sérieuse jouant un rôle important dans le pronostic.

En fait, leur fréqeunce est difficile à apprécier en raison du manque d'unité dans les techniques d'exploration rénale utilisées, de la différence d'âge des malades étudiés, et de la latence clinique de ces atteintes rénales.

B/ Les manifestations cliniques de l'insuffisance rénale chez les goutteux sont, en effet, tardives, apparaissant en moyenne, 21 ans après le début des crises articulaires (128, 160), très insidieuses et très lentement évolutives.

Elle se traduit longtemps par une simple albuminurie permanente et modérée, souvent isolée, parfois associée à quelques cylindres granuleux et un léger retard dans l'élimination de la PSP. L'inaptitude à concentrer les solides et l'isothénurie seraient les signes précoces habituels. Selon PHILLIPS (151), ces manifestations précoces correspondraient à une lésion tubulaire attribuable aux dépôts tubulaires et interstitiels d'urates

Ce n'est que plusieurs années plus tard que chez certains malades, la protéinurie devient plus abondante et s'accompagne d'une baisse du débit urinaire et d'une élévation de l'azotémie réalisant finalement un mal de Bright sans caractères sémiologiques bien particuliers. A ce stade, le taux de filtration glomérulaire commence à décliner, et la rétention rénale des urates ainsi que d'autres éléments non puriques devient manifeste. Ces cas coïncideraient pour certains, avec une augmentation et une aggravation des dépôts tophacés (99, 132) ce qui n'est pas retrouvé par d'autres (12, 160).

C/ L'étude anatomo-pathologique des reins goutteux montre, dans la majorité des cas, des lésions non spécifiques: néphro-angio-sclérose banale le plus souvent, ou aspect de pyélo-néphrite, et, plus rarement, de glomérulo-néphrite. Cette absence de spécificité histologique est d'ailleurs banale en pathologie rénale et ne saurait constituer un argument contre l'origine goutteuse des lésions (RAVAULT).

La seule lésion vraiment spécifique consiste en précipitations intra-médullaires d'acide urique, qui se trouvent dans la lumière des tubes collecteurs et dans le tissu interstitiel et peuvent s'accompagner de réactions inflammatoires (39, 203 bis). Ces dépôts ne sont pas retrouvés dans les ponctions-biopsies (128) qui intéressent essentiellement la zone corticale. Ils sont fréquemment observés à l'autopsie (64 cas sur 80 pour SOKOLOFF, 190) mais sont exceptionnellement assez abondants pour entraîner une obstruction des organes collecteurs et expliquer à eux seuls une insuffisance rénale (5 cas sur 64). Ils entraîneraient, dans ce cas, un tableau clinique particulier décrit par MODERN et MEISTER (138) à type de néphrite azotémique sèche, non hypertensive et non albuminurique, d'évolution lente et compatible avec une certaine longévité.
Quelle que soit leur importance, ces dépôts sont précoces et traduisent une précipitation uratique théoriquement labile et accessible à une épuration uratique valable de l'organisme.

D/ Nous n'envisagerons pas ici les discussions nosologiques concernant la spécificité de ces manifestations rénales qui font jouer un rôle plus ou moins prépondérant à l'âge, au régime alimentaire, à l'obésité, à l'hypertension, et aux altérations vasculaires dégénératives dans leur déterminisme. Nous retiendrons, par contre, les conséquences pratiques qui découlent de ces néphropathies chroniques et de la baisse de filtration glomérulaire qu'elles réalisent :

- aggravation de l'encombrement uratique de l'organisme,
- diminution de l'efficacité des thérapeutiques

uricosuriques qui agissent sur le tubule,

- affaiblissement, enfin, du fonctionnement rénal, qui impose une prudence thérapeutique vis-à-vis des drogues dont l'innocuité sur le parenchyme rénal n'est pas formellement démontrée.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PRINCIPES GENERAUX

DE LA THERAPEUTIQUE URICOSURIQUE

-:-

I : Les considérations précédentes mettent en évidence notre méconnaissance du mécanisme de l'hyperuricie goutteuse.

Si le rôle d'une défaillance de l'uricolyse ne semble certes pas en cause, l'existence d'un trouble de l'élimination rénale de l'A.U. constitue un facteur aggravant chez de nombreux goutteux porteurs d'altérations rénales fonctionnelles de plus en plus fréquentes avec l'âge. L'existence d'une perturbation isolée et primitive de l'élimination rénale n'est pas prouvée. Dans l'affirmative, elle serait susceptible de révéler une tare métabolique ou de l'aggraver, mais incapable apparemment de réaliser à elle seule le syndrome de surcharge uratique dans la majorité des cas.

Il en est de même du facteur alimentaire qui ne peut que jouer un rôle révélateur ou majorateur.

Un trouble de la synthèse endogène de l'acide urique constitue l'élément le plus certain mis en évidence chez un grand nombre de malades: il est cependant difficile de généraliser son existence à toutes les observations connues et l'on ignore, en outre, la nature exacte des mécanismes enzymatiques responsables.

II : Une telle incertitude pathogénique explique le caractère empirique des thérapeutiques utilisées :

1) Le but recherché est la réalisation d'un bilan uratique négatif :

Chez un sujet normal, il semble que l'excrétion rénale, et dans une faible mesure l'uricolyse, soient proportionnelles aux apports exogènes ou endogènes.

Dans une goutte peu sévère, lorsque la perméabilité rénale est normale, on peut voir l'hyperuraturie compenser l'excès de synthèse endogène.

Mais, chez la plupart des malades, le bilan devient tôt ou tard positif Seule la réalisation thérapeutique d'un bilan négatif peut permettre une mobilisation des dépôts uratiques accumulés dans les tissus à condition que les résultat soit durable, ce qui suppose un traitement prolongé et permanent.

2) Plusieurs moyens ont été envisagés, agissant soit sur la diminution des apports, soit sur l'augmentation des excrétions.

A/ Le plus ancien est la restriction alimentaire par le régime: Elle est obligatoirement incomplète, puisque les acides aminés les plus simples et les plus répandus dans l'alimentation sont susceptibles d'être purinogènes.

Le régime présente des avantages incontestables pour réduire l'obésité, éviter les aliments favorisant l'apparition des crises, restreindre l'apport purinique exogène, mais ne peut espérer jouer un rôle important dans la limitation de l'urico-formation sous peine d'aboutir à des rations fortement déséquilibrées, hypocaloriques, et difficilement acceptées par les malades.

B/ L'ignorance du trouble de la synthèse endogène de l'A.U. chez le goutteux explique les déceptions apportées par les tentatives destinées à limiter l'accélération des mécanismes de synthèse responsables, qu'il s'agisse d'une tentative de bloquage enzymatique par la vitamine C ou la vitamine E, ou de l'utilisation d'antimétabolites (aminoptérine, purinéthol, azosérine, D.O.N., 6 diazo-5-oxo-L-norleucine 87). L'administration prolongée de ces drogues soulève en outre des

problèmes de tolérance non résolus (DELBARRE, 70); elles constituent une base de recherches intéressante, mais ne sauraient trouver une application pratique, actuellement.

C/ Il serait également très intéressant d'obtenir une exagération des mécanismes d'uricolyses. Une tentative a été faite récemment par BARCELO (9), à l'aide de l'hépato-catalase, qui a permis chez 14 goutteux d'obtenir une diminution de l'uricémie avec une chute parallèle de l'uraturie.

D/ L'augmentation de l'élimination rénale au moyen des uricosuriques est la seule méthode thérapeutique permettant d'obtenir des résultats durables confirmés actuellement par dix années d'expérience.

Outre son intérêt pathogénique de neutralisation d'une déficience d'élimination rénale, quand elle existe, son énorme avantage pratique est la réalisation d'un bilan uratique négatif maintenu en permanence sans incidents d'intolérance notables: par le jeu d'un accroissement de l'excrétion urinaire de l'acide urique, elle détermine une baisse de l'uricémie. Un excès des sorties par rapport aux entrées est ainsi obtenu; un état prolongé de balance uratique négative s'installe et permet une réduction du pool corporel des urates; puis, dans un 2e temps, une mobilisation des dépôts tissulaires d'A.U.

III : Mode d'action des uricosuriques :

1) La plupart des uricosuriques agissent sur la réabsorption tubulaire des urates :

A/ Administrés à dose suffisante, ils provoquent, en effet, une élévation de la clearance des urates sans modification de la clearance à l'inuline, avec une élévation du rapport $C_{urates}/C_{inuline}$. Selon la théorie classique de la filtration-réabsorption de l'A.U., les uricosuriques agiraient uniquement par bloquage de la réabsorption tubulaire.

B/ La mise en évidence d'une sécrétion tubulaire de l'A.U. et de l'action paradoxale des uricosuriques administrés à petites doses a permis d'apporter des précisions supplémentaires sur leur action.

L'administration de petites doses réalisant une faible concentration plasmatique détermine une diminution de la clearance de l'A.U. Ainsi s'explique la rétention transitoire d'A.U. constatée dans les deux jours qui suivent l'arrêt d'un traitement uricosurique. Ce phénomène reflète la décroissance de la concentration plasmatique du produit vers des taux correspondant à une diminution de la clearance (224).

Il est démontré que cette modification de clearances de l'A.U. n'est pas essentiellement fonction de la concentration plasmatique de la drogue, mais de sa concentration dans l'urine tubulaire.

C/ L'hypothèse la plus satisfaisante pour expliquer ces phénomènes serait l'existence d'une double action tubulaire des uricosuriques : d'une part, suppression de la sécrétion tubulaire qui apparaîtrait à des concentrations très basses du produit dans les urines, et, a fortiori, lors des concentrations plus importantes. Les travaux de BERGER et coll. semblent d'ailleurs démontrer que les uricosuriques (Probenecid, Sulfinpyrazone, Zoxazolamine,), diminuent la clearance de l'A.U. chez le poulet en supprimant la sécrétion tubulaire des urates (20).

D'autre part, inhibition de la réabsorption tubulaire, qui, elle, n'apparaîtrait qu'en fonction de concentrations importantes. Un équilibre des deux processus pourrait s'établir aux dosages intermédiaires qui auraient une action nulle.

Si l'on considère que la réabsorption tubulaire des urates filtrés est en principe complète, et que le phénomène de sécrétion tubulaire représente vraisemblablement le mécanisme essentiel de l'élimination urinaire des urates, l'action des uricosuriques selon cette hypothèse,

ne saurait être représentée comme la simple exagération d'un processus physiologique. Elle supprimerait au contraire, la sécrétion physiologique pour la remplacer par une excrétion anormale et exagérée que de fortes doses thérapeutiques sont seules capables d'obtenir.

2) Les uricosuriques agissent donc sur le transport cellulaire des urates, qui est sous la dépendance d'un processus cellulaire actif. Les connaissances concernant leur mode d'action sur les mécanismes enzymatiques cellulaires est très imparfaite et se limite à certaines constatations :

A/ L'existence de relations certaines entre la réabsorption des urates, et la sécrétion tubulaire de certaines autres molécules organiques: Phénolsulfone phtaléine (PSP), acide para-amino-hyppurique -PAH- , acide para-amino-salycilique (PAS), diodone, pénicilline, par exemple. Il semble que les deux processus ont une ou plusieurs étapes communes.

B/ L'observation des phénomènes de compétition: la surcharge des cellules tubulaires avec l'une de ces substances entrave le passage de certaines autres. Ainsi, le PAH diminue la sécrétion de la pénicilline, la PSP diminue la réabsorption des urates.

C/ De la même manière, les substances qui ne sont pas normalement sécrétées par le tubule sont capables d'empêcher la traversée tubulaire de certains des composés précédents peut-être en bloquant une étape des processus de transport enzymatique. C'est le cas, par exemple, de la caronamide ou du cynchophène.

D/ Le mode d'action de ces corps sur les réactions du métabolisme cellulaire n'est pas élucidé.

La comparaison des formules chimiques des principaux d'entre eux (acide salycilique, carinamide, Probenecid, Phenylbutazone, Cortisone, acide déhydroacétique, éthylhiscoumacétate, cynchophène), suggère que leurs propriétés ne seraient pas liées uniquement à la présence

d'un radical particulier (- COOH, par exemple), mais aussi à des propriétés de valence en liaison avec la tautomérie ou la présence de carbones insaturés (SOUC[illegible] - [illegible], 193).

IV: Les conséquences cliniques de la thérapeutique uricosurique :

Sont manifestes à l'observation des principales manifestations de l'hyperuricie goutteuse :

1) Action sur l'uricémie et le pool miscible des urates :

L'uricémie revient à la normale dans la majorité des cas dans des délais variables dépendant de l'agent uricosurique et des doses utilisées.

Il est rare que l'uricémie ne soit pas influencée par le traitement et il s'agit, en général, de sujets atteints d'une insuffisance rénale avancée.

Le pool miscible s'abaisse également de façon spectaculaire. Chez un sujet de BENEDICT, où il atteignait 31 g, soit trente fois la normale (18), il s'abaisse à 2 g après administration d'acide acétyl-salycilique à la dose de 5 g par jour, pendant trois mois. Une telle diminution du pool peut apparaître alors que l'uricémie n'est pas encore modifiée.

2) Action sur les tophus :

Ces tophus sont presque exclusivement formés de cristaux d'acide urique, en forme d'aiguilles, groupés en amas enserrés dans une matrice intercristalline.

Ils sont entourés d'une réaction inflammatoire non spécifique riche en histiocytes, fibroblastes, et cellules géantes.
Ces dépôts homogènes ont longtemps semblé hors d'atteinte d'une thérapeutique humorale.

Les expériences à l'aide d'A.U marqué ont cependant permis d'en retrouver une faible proportion au niveau des tophus dans une zone périphérique accessible aux échanges avec les liquides extra-cellulaires et par conséquent mobilisable sous l'action du traitement. Cette portion mobilisable est moins importante quand le tophus est examiné après un traitement uricosurique (13).

Dès 1951, YU rapportait 3 cas de goutte avancée avec régression incontestable de plusieurs tophus au cours d'un traitement uricosurique prolongé (222).

De telles observations se sont multipliées et les résultats publiés par GUTMAN et YU en 1957 (98) illustrent bien l'action des uricosuriques sur les dépôts tophacés: 82 malades porteurs de tophus ont été traités pendant une période de 6 mois à un an :

- en aucun cas l'apparition de nouveaux tophus n'a été observée en cours de traitement. Même lorsque les malades avaient présenté de nouvelles poussées tophacées à intervalles réguliers et rapprochés pendant la période précédant le traitement,
- après interruption du traitement uricosurique, une réapparition des dépôts a été observée dans certains cas au bout de quelques mois,
- chez 36 malades (soit 44 %), les tophus préalablement formés ont présenté une diminution nette de leur taille ou ont complètement disparu,
- dans 31 cas (soit 38 %), la régression des dépôts fut plus modérée mais néanmoins indiscutable,
- chez 15 malades (18 %) seulement il n'y eut pas de modification apparente de la taille des concrétions uratiques. Les auteurs donnèrent plusieurs interprétations de ces échecs: soit traitement insuffisamment prolongé: 11 échecs sur 15

concernent des sujets traités pendant moins de douze mois; soit, mauvaise réponse aux uricosuriques et baisse insuffisante de l'uricémie pour des raisons diverses: fonctions rénales déficientes, posologie insuffisante pour cause d'intolérance ou de lithiase uratique, erreurs de régime; soit, enfin, présence de dépôts tophacés inaccessibles au traitement peut-être en raison d'une mauvaise vascularisation. Ils peuvent coexister avec des dépôts résorbables chez un même malade.

3) Action sur les arthropathies uratiques :

L'étude anatomique de ces lésions articulaires chroniques révèle l'existence de dépôts uratiques à disposition radiale à la périphérie des cartilages et également dans la synoviale, les tissus capsulaires et péri-articulaires (tendons, moelle sous-chondrale). Ces dépôts intra-articulaires se compliquent de lésions dégénératives et de synovite inflammatoire.

L'action des uricosuriques sur les arthropathies uratiques dépend uniquement de la mobilisation des dépôts d'A.U. et ne peut s'observer qu'après plusieurs mois de traitement.

Chez 52 goutteux atteints de lésions articulaires chroniques, GUTMAN et YU (98) ont observé au cours du traitement:

- 37 fois une résolution complète de l'atteinte articulaire
- 12 fois une amélioration plus ou moins importante.

Quant à la douleur articulaire, elle fut complètement abolie chez 47 malades et un peu améliorée chez 3 autres.

Des documents radiologiques nombreux (130, 200) montrent la diminution et la recalcification des géodes osseuses juxta-articulaires.

4) L'action sur la fréquence des crises articulaires aiguës est beaucoup plus discutée:

A/ En effet, il ne semble pas qu'une précipitation accrue de cristaux d'A.U. dans le cartilage articulaire précède immédiatement la crise: le caractère migrateur et volontiers polyarticulaire de certains épisodes aigus, ne plaidera pas en faveur de cette conception. Il existe d'ailleurs des gouttes chroniques tophacées

où de larges quantités d'urates sont déposées dans les articulations et où les manifestations inflammatoires peuvent manquer.

L'hyperuricémie provoquée par injection intra-veineuse d'A.U. s'avère, en outre, incapable de déclencher une crise chez le sujet normal, comme chez le goutteux,

La colchicine, si active sur les crises, ne modifie pas la production ni l'excrétion de l'A.U. alors que le Probenecid qui élève l'élimination rénale n'agit pas sur la crise.

Enfin, au cours de traitements uricosuriques il est courant d'observer des attaques de goutte alors que l'uricémie est normale (25).

B/ De nombreux auteurs pensent que les crises aiguës intéresseraient des articulations préalablement imprégnées et de ce fait sensibilisées par les dépôts d'A.U. (190, 200, 231).

Cette hypothèse est en contradiction avec l'observation de sujets ayant présenté des accès de goutte aiguë typique et dont les articulations ne présentaient aucun dépôt uratique à l'autopsie. Mais de tels dépôts pourraient être réversibles (45).

On ne saurait, aussi, méconnaître l'existence de crises articulaires aiguës sensibles à la colchicine au cours d'affections variées (94), telles que leucoses chroniques, fibrose médullaire, polyglobulies, anémie pernicieuse, myélome multiple (38), sprue, anémie à cellules falciformes (5). L'étude de ces affections permet de supposer qu'une augmentation de l'A.U. du sang et des liquides extra cellulaires constitue leur dénominateur commun (200).

Les nombreuses inconnues concernant le mécanisme de ces manifestations inflammatoires incomplètement expliqué par les théories allergiques, neuro-végétative ou hormonale, ne permettent pas de tirer des conclusions plus précises.

C/ Quoiqu'il en soit, l'expérience clinique montre une diminution de la fréquence des crises aiguës sous l'action des uricosuriques. Les observations rapportées à ce sujet

ont souvent peu de valeur, car la plupart des auteurs associent la colchicine en permanence aux uricosuriques pour prévenir les crises.

De cette manière TALBOTT (200) observe la diminution ou la disparition des accès aigus. Il est exceptionnel qu'un malade traité perde plus d'une journée de travail par an du fait d'accès de goutte aiguë.

BARTELS (10) qui n'utilise que la Colchicine en permanence, constate que 36 % des malades n'ont plus de crise aiguë après le début du traitement. Dans l'ensemble, la fréquence moyenne des crises passe de 3,6 à moins de 1 par an, après deux ans de traitement (12).

De SEZE chez 22 goutteux sur 32 recevant du Probénécid sans colchicothérapie continue observe un espacement de leurs accès goutteux (193).

KUHLMANN (98) est beaucoup plus réservé. Certes, certains malades soumis aux seuls uricosuriques restent indemnes de crises pendant un certain temps. Mais, il considère que la récurrence de l'érthrite goutteuse aiguë est si imprévisible qu'une généralisation au sujet de la valeur prophylactique des uricosuriques est encore abusive. En effet, chez 27 malades, dont le traitement par le Probenecid a été interrompu alors que la colchicine était poursuivie, les crises ne sont pas réapparues, alors que 9 malades, chez lesquels le Probenecid était poursuivi et la colchicine interrompue, ont vu des crises se manifester.

LARSON, chez des malades traités par le Salicylate, sans colchicine, a constaté une disparition constante des crises après un délai souvent prolongé (6 à 33 mois). Les crises persistaient souvent alors que l'uricémie était revenue à la normale et il explique le phénomène par la persistance de dépôts uratiques en voie de réabsorption. A leur voisinage, la teneur du liquide extra-cellulaire en acide urique pourrait être bien supérieure à celle du sang

et les crises aiguës ne disparaîtraient complètement qu'après résorption totale des dépôts.

5) Le bilan de l'efficacité clinique des uricosuriques s'avère largement positif puisque le retour à une uricémie normale, l'absence de nouveaux tophus, et la régression des dépôts existants, la guérison des douleurs et des arthropathies, l'espacement et la disparition fréquente des crises, transforment le pronostic fonctionnel de l'affection et permettent une activité sociale normale.

Cette efficacité ne peut être obtenue qu'au prix d'un traitement permanent car l'arrêt des uricosuriques détermine une rétention transitoire de l'A.U. suivie en quelques jours du retour à l'état antérieur.

C'est dire que les risques de ce traitement doivent être bien connus.

V : Inconvénients et risques de la thérapeutique uricosurique :

Réservant aux développements ultérieurs l'étude des phénomènes d'intolérance propres à chaque uricosurique, nous n'envisagerons ici que les risques généraux communs de ces traitements :

1) Le plus souvent invoqué est le risque de voir apparître une lithiase rénale urique :

A/ Cet incident semble être la conséquence logique de l'hyperuraturie provoquée: l'acide urique est, en effet, un des excrétats les moins solubles :

- 25 litres d'eau sont nécessaires pour dissoudre 1 g d'acide urique à 27 °,
- les urates ont une plus grande solubilité: 1 g/litre pour l'urate de soude,
- les variations du pH agissent sur la solubilité des radicaux uriques en modifiant la proportion

des urates (150) :

- dans une solution à pH 5, trois cinquième d'entre eux sont sous forme d'A.U. et deux cinquième sous forme d'urate,
- à pH 6, pH habituel de l'urine, il y a deux tiers d'urates pour un tiers d'A.U.,
- à pH 7,4, la proportion d'urates est de 99 % et la solubilité est maxima.

Les radicaux uriques se trouvent dans l'urine à l'état de sursaturation; l'explication de cet état est imparfaitement connue et fait intervenir (31) : l'effet peptisant des phosphates et de l'urée, et la présence de colloïdes protecteurs tels le complexe A.U. urochrome (1[illegible]7).

L'équilibre de l'urine sursaturée est particulièrement instable et la précipitation dépend de nombreux facteurs, en particulier : l'abaissement du pH, la concentration des urines avec augmentation de la teneur en chlorure de sodium, l'élévation brutale de l'uraturie. Le risque de lithiase sera encore plus grand lorsqu'existent des facteurs locaux favorisants: obstacle urétéral, infection, stase.

B/ En fait, la généralisation des traitements uricosuriques prolongés ne semble pas avoir augmenté le nombre des lithiases de façon significative:

[illegible] et PIGUET (155) n'ont observé aucune crise douloureuse chez 19 goutteux traités par la Cortisone ou l'ACTH ainsi que chez 20 malades traités par la Butazolidine ou le Probenecid. ([illegible]8 bis).

TALBOTT (200) n'observe pas de modification du pourcentage de lithiase (15 %) entre un lot de malades soumis aux uricosuriques et un lot de malades suivis avant l'utilisation de ces agents.

GUTMAN (98) constate chez 15 sujets sur 169 traités par le Probenecid des douleurs urétérales ou l'élimination de calculs. 11 d'entre eux présentaient des antécédents lithiasiques. Les mêmes constatations sont faites chez 6 malades sur 50 traités par le Sulfinpyrazone (G 23315), 4 présentaient un passé lithiasique.

BOCHER (29) donne une statistique concernant 2502 malades traités par le Probenecid, il ne rapporte que 17 coliques néphrétiques soit 0,68 %, 2 hématuries soit 0,08 %, et 2 lombalgies soit 0,08 % .

C/ Ces résultats favorables sont peut - être dus aux précautions prises par les expérimentateurs: prise de boissons abondantes, alcalinisation des urines.

Il semble que le risque soit nettement plus grand chez les sujets ayant présenté des antécédents de lithiase. GUTMAN estime que chez ces sujets, les indications doivent être limitées aux manifestations cliniques impératives et les doses actives réduites au minimum.

Chez tous les malades traités, des mesures diététiques s'imposent: ingestion de 1 à 2 litres par jour d'eau faiblement minéralisée : Evian, Vittel, Contrexéville. Cette cure de diurèse permanente présente un triple intérêt: tout d'abord, elle augmente le volume urinaire et créé les conditions optima d'excrétion uratique; de plus, elle facilite la dissolution d'une plus grande quantité d'A.U., et enfin, elle dilue les ions sodium qui ont une action précipitante.

L'alcalinisation des urines est non moins indispensable (7) soit par administration de bicarbonates, de citrate de sodium, de pipérazine, ou de sels de potassium;(*) soit par le régime (citrons, fraises). Cette alcalinisation sera vérifiée par la mesure du pH et ne devra pas être excessive pour éviter l'apport inutile d'ions sodium.

Les indications de ces mesures seront encore plus impératives si le rein présente déjà une atteinte fonctionnelle débutante. Nous avons vu que ces atteintes rénales sont souvent rapportées à la présence de dépôts tubulaires et interstitiels d'urates susceptibles de réaliser une obstruction partielle et d'augmenter la stase intra-tubulaire. Il ne faut pas méconnaître dans ces cas

(*) chez les cardiaques.

la décharge uraturique qui accompagne l'installation d'un traitement urico-éliminateur et savoir utiliser des doses progressivement croissantes, sans toutefois aller au dessus de la dose uricosurique. Enfin, une surveillance particulière de la diurèse est de rigueur et l'apparition d'une oligurie malgré une ingestion liquidienne suffisante doit être interprétée comme une signe d'alarme.

d) [illegible] de ces [illegible] urico-éliminateurs [illegible] est également un risque à considérer ;

Certes, la tolérance d'un rein normal dépend essentiellement de la toxicité propre de la drogue que l'expérimentation animale et les essais de tolérance prolongés permettent d'apprécier pour chaque agent particulier.

Le problème de toxicité étant supposé résolu, il semble, par contre, important d'établir par quelle mesure l'usage d'un uricosurique est contre-indiqué en cas d'atteinte rénale pathologique. Cette question a été étudiée par [illegible] et GAUTIER (127) qui ont administré du sulfinpyrazone ([illegible]) à 12 goutteux présentant une atteinte rénale [illegible] :

- dans 1 cas, le traitement a dû être interrompu pour hyperazotémie ou lithiase rénale malgré les mesures préventives habituelles,
- les 11 autres ont pu bénéficier du traitement sans aggravation du processus néphritique comme en témoignent les épreuves fonctionnelles.

Il n'est d'ailleurs pas impossible sur le plan théorique que la mobilisation des dépôts tophacés puisse intéresser également les précipitations intra-rénales et améliorer ou retarder la néphrite chronique.

Ces arguments ayant été exposés, les auteurs pensent que les uricosuriques peuvent être utilisés chez les sujets présentant

une atteinte rénale avec plusieurs réserves: utilisation de toutes les mesures préventives de la lithiase; surveillance régulière des épreuves fonctionnelles rénales (clearance uréique, élimination de la PSP, examen de la cytologie urinaire), les néphrites avancées restant une contre-indication.

3) Un dernier risque est la recrudescence des attaques de goutte aiguë inflammatoire lors de l'installation du traitement.

Ce phénomène est bien connu au cours des trois premiers mois:

- il est bien difficile de distinguer les accès qui seraient survenus spontanément de ceux qui sont en relation avec l'installation du traitement,
- le fait a cependant été signalé par de nombreux auteurs utilisant le Probenecid (47 cas sur 2502 colligés par BOGER (29) mais se rencontre avec une fréquence variable après utilisation des autres uricosuriques. Chez un malade de BOGER traité par le Probenecid, une attaque serait apparue après chaque augmentation de dose.

BARTELS (12) remarque que ces crises coïncident avec de très larges oscillations de l'uricémie en début de traitement; elles disparaissent lorsque les taux d'uricémie deviennent stables.

L'incidence psychologique de ces phénomènes s'avère souvent regrettable et rend plus difficile encore l'acceptation par le patient d'un traitement au long cours. Aussi a-t-on admis la nécessité d'administrer simultanément de petites doses de Colchicine au moins pendant les premiers mois du traitement.

VI : Au terme de cette étude générale :

Il est possible de résumer les critères qui caractérisent un bon urico-éliminateur :

- son activité doit être suffisante pour entraîner à faible dose une augmentation notable de l'urico-élimination,
- sa sélectivité doit être suffisante pour que ses effets sur la réabsorption tubulaire des urates n'entraîne pas une perte exagérée des métabolites essentiels,
- sa toxicité doit être assez faible pour autoriser sans risque une administration permanente pendant plusieurs années.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

M E T H O D E S D ' E T U D E

d e L ' E F F I C A C I T E des U R I C O S U R I Q U E S

PRINCIPES :

C'est en fonction des critères précédents qu'ont été sélectionnées plusieurs méthodes nous permettant d'évaluer et de comparer l'activité des divers uricosuriques que nous avons utilisés:

1) La puissance d'un uricosurique est facilement appréciée par l'observation des variations de la clearance de l'acide urique après son administration.

2) La durée de l'action uricosurique est estimée par des mesures successives de l'uraturie dans les heures qui suivent l'absorption d'une dose unique du produit.

3) Les deux éléments précédents: puissance et durée d'action, sont également appréciés par la mesure du coefficient d'épuration plasmatique de l'A.U. il s'agit du rapport :

$$C_e = \frac{\text{uraturie}}{\text{uricémie}} \quad \begin{matrix}(\text{exprimée en mg/24 h}) \\ (\text{exprimée en mg/litre}).\end{matrix}$$

Ce rapport n'est autre que le rapport hémato-urinaire des 24 heures dont nous avons déjà noté les avantages: les renseignements qu'il

fournit intéressant l'ensemble du nycthémère, ce qui élimine les variations accidentelles et apportent une estimation de l'élimination rénale de l'A.U. dans les conditions de diurèse physiologique.

Un tel rapport subit des variations appréciables en fonction d'une action uricosurique même minime, qui modifie le numérateur et le dénominateur en sens contraire. Cette sensibilité confère à cette méthode un intérêt supplémentaire. Par sa technique facile, elle permet également d'apprécier l'effet du médicament sur des périodes allant de quelques jours à plusieurs semaines.

4) Enfin, l'effet de l'urico-éliminateur sur l'évolution de la maladie goutteuse est appréciée par les variations de l'uricémie au cours de traitements prolongés.

REMARQUE :

Cette étude s'est strictement limitée au problème de l'efficacité des différents uricosuriques et n'aborde pas le problème de leur tolérance clinique et biologique. En effet, la plupart de nos goutteux ont été hospitalisés pendant de courtes périodes de séjour en service métabolique, pendant lesquelles étaient assurés presque toujours : une colchicinothérapie d'entretien, un régime hypopurinique, une dilution et une alcalinisation des urines. De plus, les malades soumis aux traitements ambulatoires prolongés n'ont pas signalé la totalité des manifestations pathologiques ressenties avec une constance suffisante pour qu'une étude statistique valable soit possible à l'heure actuelle.

L'importance capitale de ce facteur de tolérance ne nous permet cependant pas de l'éliminer systématiquement de ce travail et nous lui avons consacré une étude bibliographique à propos de chaque uricosurique.

Nos constatations cliniques et nos contrôles biologiques n'ont pas été différents. Pour les mêmes raisons, nous nous étendrons peu sur les résultats cliniques obtenus. Nos observations sur la régression des tophus, la diminution des arthropathies et

l'espacement des crises, concordent avec celles des autres Auteurs. Toutefois, le petit nombre des malades de chaque série et le manque de recul de certaines de ces observations ne nous permettraient pas une étude statistique plus précise que celles déjà publiées, que nous analysons. L'efficacité clinique de la thérapeutique urico-éliminatrice ayant largement fait ses preuves, les préoccupations de cette étude s'attacheront à la mesure et à la comparaison par des méthodes biologiques précises, de la puissance des nouveaux agents récemment mis à notre disposition.

TECHNIQUES ET MATERIEL

I : Etude des variations de la clearance de l'A.U.:

Cette étude comprend, d'une part le calcul de la clearance de l'A.U. une et deux heures après administration de l'uricosurique étudié; d'autre part, le calcul simultané de la clearance de la créatinine endogène qui, bien que légèrement inférieure à la clearance de l'inuline, donne une estimation suffisante de la filtration glomérulaire.

1) Les dosages ont été effectués chez 23 sujets jeunes, non goutteux, de sexe masculin, hospitalisés pour des affections rhumatologiques variées, non inflammatoires, essentiellement lombalgies et sciatiques d'intensité moyenne,

2) L'épreuve est faite: sur un sujet à jeun depuis la veille en decubitus strict, après évacuation totale de la vessie par cathétérisme :

A/ 200 g d'eau sont absorbés au temps 0,

B/ à la fin de la 1ère heure :

a) les urines sont recueillies, le volume urinaire mesuré, et l'on pratique sur le premier échantillon :un dosage de l'acide urique par la méthode de PRAETORIUS et POULSEN, un dosage de la créatinine par la méthode de TERP.

b) un échantillon de sang est prélevé pour dosage de l'uricémie et de la créatinamie.

c) on fait absorber à nouveau 200 g d'eau.

C/ à la fin de la 2e heure, les urines sont à nouveau recueillies pour doser l'A.U. et la créatinine.

3) Le calcul de la clearance est fait à la 1ère et la 2ème heure selon la formule [illegible] :

$$C = \frac{\text{Ac. urique urinaire en mg/cm}^3 \times \text{Vol. urinaire en cm}^3\text{/minute}}{\text{Ac. urique plasmatique en mg/cm}^3}$$

4) Cette opération est effectuée après administration d'abord de placebo, puis des différents uricosuriques en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque épreuve

5) La comparaison des clearances est facilitée par l'étude des variations du rapport :

$$R = \frac{C_{Ac.\,U}}{C_{créatinine}} \times 100$$

qui permet de définir la puissance de l'uricosurique utilisé.

Cette technique en deux temps permet, en outre, d'avoir déjà une première approximation de la capacité d'action du produit.

<u>II : Etude des variations de l'uraturie dans les heures qui suivent l'administration des uricosuriques :</u>

L'épreuve a été également pratiquée chez des sujets non goutteux à jeun, et après miction vésicale.

L'uraturie a été dosée dans les échantillons d'urine recueillis 2 h., 4 h., et 6 h., après ingestion du médicament.

L'épreuve a été répétée chez les mêmes patients à plusieurs jours d'intervalle, et après ingestion de placebo et des uricosuriques étudiés.

<u>III : Etude des variations de l'uricémie chez les goutteux :</u>

1) Cette étude intéresse 57 goutteux de sexe masculin, âgés de 25 à 76 ans, avec une moyenne d'âge de 52 ans, suivis à la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Cochin. Ces malades

présentent tous une goutte certaine, authentifiée par l'élévation de de l'uricémie et par plusieurs crises articulaires aiguës sensibles à la Colchicine. 15 d'entre eux présentaient une goutte muti-tophacée et 6 une polyarthropathie goutteuse sévère; 9 avaient un passé lithiasique et 4 une insuffisance rénale importante. Il ne faut attacher à ces chiffres aucune valeur statistique, notre choix s'étant porté, de préférence, vers des malades jeunes sans atteinte rénale.

2) 250 expérimentations utilisant divers uricosuriques à doses variées ont été pratiquées chez ces malades selon deux protocoles, qui ont d'ailleurs été souvent appliqués tour à tour chez les mêmes sujets.

A/ D'une part, des périodes d'hospitalisation permettant une étude métabolique précise :

- pendant ces hospitalisations d'une durée de 10 à 15 jours,
- le malade étant soumis à une régime strict, apurinique, d'une valeur de 2200 calories, et comprenant 82 g de protéines, 78 g de lipides, et 285 g de glucides, et une ration hydrique de 2 à 3 litres par 24 heures.
- l'uricémie était dosée deux fois par semaine par spectrophotométrie enzymatique différentielle,
- le volume urinaire était mesuré chaque jour avec dosage de l'uraturie.

B/ D'autre part, des périodes de traitement ambulatoire:

- d'une durée de plusieurs mois,
- pendant lesquelles le malade était soumis à un régime moins strict et adapté à ses activités,
- l'uricémie était dosée à chaque consultation, c'est-à-dire en moyenne une fois par mois.

C/ Quelque soit le protocole d'observation utilisé, tous ces malades recevaient chaque jour 1 mg de Colchicine. Mises à part de rares exceptions temporaires, signalées sur les tableaux, tous les malades étudiés étaient soumis à la Colchicinothérapie avant, pendant et après le traitement uricosurique.

D/ Une feuille millimétrique était affectée à chaque malade où étaient portées les thérapeutiques administrées et tracées les courbes d'uraturie, de diurèse et d'uricémie au cours des expérimentations successives.

IV : Etude du coefficient d'épuration plasmatique (C_{ep}) :

Cette étude a été pratiquée chez les sujets hospitalisés :

- l'uraturie était dosée chaque jour sur un échantillon d'urine prélevée après mesure du volume urinaire. L'uraturie des 24 h était calculée et le résultat consigné sur le diagramme.

- l'uricémie subissant des variations moins importantes n'était dosée que tous les trois ou quatre jours; l'évaluation de l'uricémie quotidienne se faisait par interpolation sur la courbe.

- ces dosages ont été d'abord effectués pendant une période d'observation au cours de laquelle le sujet absorbait du placebo. Pendant la période suivante, l'uricosurique était administré avec, au besoin, plusieurs posologies successives. Une autre épreuve au placebo était enfin pratiquée chaque fois que la durée d'hospitalisation le permettait.

- la C_{ep} calculée au cours de ces épreuves de placebo était chez les goutteux étudiés, de 5,68 en moyenne. Ce chiffre, légèrement inférieur à ceux publiés par d'autres auteurs, s'explique par la présence de quelques malades ayant un coefficient particulièrement bas du fait de leur insuffisance rénale.

Présentation des résultats :

Les diagrammes individuels ont été résumés sur des tableaux groupant les résultats concernant chaque uricosurique. En regard de la posologie et de la durée de chaque expérimentation, les uricémies sont présentées sur 3 colonnes:

- la 1ère concerne la moyenne des uricémies au cours de l'épreuve par placebo, précédant l'administration de l'uricosurique,
- la 2ème présente la moyenne des uricémies au cours du traitement
- la 3ème, la moyenne des uricémies au cours de la contre-épreuve au placebo quand elle a pu être pratiquée.

Dans les colonnes suivantes, les moyennes des uraturies et des C_{ep} sont exposées de la même manière.

L'affectation d'un numéro à chaque malade permet de comparer d'un tableau à l'autre les résultats des diverses expérimentations effectuées chez un même sujet.

L E S P R I N C I P A U X A G E N T S U R I C O S U R I Q U E S

Les substances possédant des propriétés urico-éliminatrices sont nombreuses et SMITH (187) n'en cite pas moins de 20, parmi lesquelles peuvent être distinguées : d'une part, celles dont l'activité uricosurique semble liée aux propriétés diurétiques: Sorbitol, Acétanilide, acide amino-benzoïque, Caféine, acide métanilique, Phénacétine, acide sulfanilique, Adrénaline, Théophylline, Aminophylline, Extrait cortico-surrénal... D'autre part, les substances qui élèvent la clearance des urates par rapport à la filtration glomérulaire: Cynchophène, Salyrgan, Salicylate, Dichraste, Caronamide, Rénine, Glycine, Rouge phénol, acide acétyl salicylique, Glucose...

La toxicité ou le manque de spécificité de nombre de ces drogues n'est pas à démontrer, et nous limiterons cette étude aux urico-éliminateurs qui ont présenté un intérêt clinique dans les traitements prolongés de la goutte, à savoir :

- le cynchophène, ou atophan,
- le salicylate de sodium et l'acide acétyl salicylique,
- certains anticoagulants,
- les hormones glucocorticoïdes et l'ACTH,
- le Probenecid et ses dérivés,
- la Phénylbutazone et ses dérivés, en particulier le Sulfinpyrazone ou C 28 - 315,
- le chloro-amino-benzoxazol ou zoxazolamine et ses dérivés.

Notre expérience personnelle ne porte que sur les trois derniers groupes et le Salicylate.

CYNCHOPHENE :

On désigne sous le nom de Cynchophène ou Atophan, l'acide phényl-quinoléine-carbonique. Les propriétés uricosuriques de cecorps furent étudiées en 1904 par DOHRN et NICOLAIER et utilisées en clinique en 1910 par WEINTRAUD.

I : L'action du cynchophène porte sur la réabsorption tubulaire des urates.

De même que l'acide déhydro-acétique, il serait inhibiteur de la déshydrogénase qui intervient dans les processus de transport tubulaires (193).

II : Son pouvoir urico-éliminateur :

est considéré comme relativement faible. Cependant, LAMOTTE (118) puis RAVAULT et VIGNON (159) ont observé sous son influence une augmentation presque constante de l'uraturie, sans que les effets cliniques soient aussi spectaculaires.

III : Autres propriétés :

Cet agent thérapeutique possède également une action analgésique, antipyrétique et antiphlogistique. C'est, en outre, un cholérétique actif.

IV : Posologie :

Il est administré sous forme de cachets dosés à 0,50 g à raison de 1 à 3 par jour, pendant de courtes périodes de 2 à 5 jours, séparées par des intervalles de repos de 8 à 10 jours.

V : De telles précautions sont imposées par la toxicité du produit :

1) En effet, sa tolérance clinique est souvent imparfaite: gastralgies, céphalées, éruptions cutanées sont fréquentes.

2) Expérimentalement, son administration chez l'animal peut déterminer des troubles cardiaques, nerveux et respiratoires. Chez le chien, l'administration per os, à la dose de 25 mg/kg, peut provoquer des lésions de gastrite ou des ulcérations pré-pyloriques (CHINAI, JUSTIN-BESANCON, et Ch.DEBRAY, 49).

3) En clinique, les manifestations toxiques au niveau du parenchyme hépatique sont les plus redoutées :

- précédées de signes prémonitoires: nausées, vomissements, prurits, qui imposent l'arrêt immédiat du traitement,
- elles peuvent entraîner une albuminurie et un ictère grave,
- enfin, on a signalé l'existence de cirrhoses après administration de cynchophène (46).

VI : Conclusion :

La toxicité du cynchophène ne permet pas de prendre les risques d'une administration continue, ce qui lui enlève toute intérêt pratique dans l'arsenal des urico-éliminateurs. Les dérivés qui ont été proposés par bloquage de la fonction acide: ester éthylique (N.anatophan ou néo-cynchophène), ester allylique (atoquinol), n'ont pas suffisamment diminué ces risques.

SALICYLATE :

I: Historique :

Alors que l'écorce de saule était déjà utilisée au temps de GALIEN, pour ses propriétés anti-pyrétiques, l'acide salicylique ne fut introduit en thérapeutique qu'en 1874 lorsque HAGE et LAUTEMANN présentèrent une forme synthétique cliniquement utilisable par distillation de l'acide carbonique à travers du phénol. Dès 1876, une communication de BYASSON dans le Journal de Thérapeutique attira l'attention sur son effet uricosurique, et SALOMON puis HAIG préconisent son utilisation pour dissoudre les dépôts uratiques. FINK et CHAO en 1915, (77), montrent qu'une posologie quotidienne de 6 g de Salicylate de sodium réduit l'uricémie à la moitié ou au tiers de son taux initial.

Après une période d'oubli, où elle semble supplantée par le Cynchophène, l'intérêt de cette drogue est à nouveau signalé par JENNINGS en 1938. Le Salicylate constitua la seule médication uricosurique valable avant l'utilisation du Probenecid.

II : Métabolisme et Mode d'action :

Un tiers seulement du Salicylate plasmatique ne se trouve pas lié aux protéines plasmatiques et peut être filtré au niveau des glomérules. La quantité de Salicylate filtré, présent à l'état libre dans les urines dépend des variations du pH urinaire: en milieu acide, seule une faible part du Salicylate (20 %) est excrétée sous forme libre, le reste étant conjugué. En milieu alcalin, la quantité de Salicylate libre excrété s'élève à 60 ou 90 % ; elle peut même dépasser la quantité de Salicylate filtré, suggérant l'existence d'une sécrétion tubulaire de Salicylate (95).

Le mode d'action du Salicylate a été particulièrement étudié par Y U et GUTMAN (226) qui observent pour des doses orales journalières de 1, 2, 3, et 5,2 g, des modifications respectives de l'uraturie des

24 heures, de - 21, - 14, + 16, et + 37 %, avec modifications inverses de l'uricémie. La clearance chez les sujets soumis à des perfusions lentes, s'abaisse pour les salicylémies situées entre 1,5 et 10 mg % et s'élève pour les taux plasmatiques supérieurs à 12 mg %. Aux zones intermédiaires, il n'y a pas de modification de la clearance de l'A.U. Ces constatations par les différentes doses, correspondent au schéma général d'action des uricosuriques: blocage de la sécrétion tubulaire aux petites doses, et blocage de la réabsorption aux doses supérieures.

En dissociant les effets du Salicylate plasmatique et urinaire par alcalinisation ou acidification des urines, on observe que ces effets par l'intermédiaire du Salicylate sur la clearance de l'A.U. sont essentiellement déterminés par la concentration en Salicylate libre de l'urine tubulaire. Ainsi, après alcalinisation par le Bicarbonate de Soude, l'élévation du rapport C_{ur}/C_{pl} diminue est nettement plus importante que celle obtenue par le Salicyl de soude. (Cette augmentation n'est pas retrouvée lorsque les urines ont été alcalinisées par l'Acétazolamide).

III : Posologie :

Le Salicylate est administré par voie digestive ou veineuse. Son élimination urinaire est extrêmement rapide, maximum entre la 3e et la 6e heure, sans accumulation.

Les doses habituellement prescrites sont de 5 à 6 g/jour, répartis en trois prises égales. L'effet uricosurique est généralement potentialisé par administration concomitante de Bicarbonate de Sodium. L'association 3,2 g de Bicarbonate + 5,2 g de Salicylate provoque une élévation de l'uricurie de 37 à 86 % (GUTMAN).

IV : Propriétés :

1) Les propriétés uricosuriques du Salicylate ont été longtemps contestées :

A/ EADIE et KEMPER (13) après essai d'une salicylo-thérapie continue à la dose de 5 à 6 g/jour, ont observé en 1944,

une baisse notable de l'uricémie en début de traitement, mais ce résultat serait de courte durée, et ne pourrait, selon les auteurs, être maintenu au-delà de trois mois, l'uricémie remontant aux taux antérieurs malgrè la poursuite du traitement.

BARTELS considère que le Salicylate n'est pas assez actif pour ramener l'uricémie à la normale, sauf dans le cas de gouttes précoces ou bénignes, ou lorsque l'uricémie est peu élevée, mais il n'apporte pas de résultats personnels confirmant cette opinion.(10).

B/ MARSON apporte, par contre, plusieurs expérimentations qui donnent au Salicylate une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la goutte chronique (130, 132, 134). Une étude de 1954 (131) permet de comparer son action à celle du Probenecid:

- une dose unique de 6,5 g détermine une uraturie 2 fois supérieure à celle obtenue avec 2 g de Probenecid pendant les six heures qui suivent l'administration.
- l'administration alternée des deux médicaments chez 4 malades, révèle une baisse plus importante de l'uricémie sous l'action du Salicylate.
- 17 goutteux ont été soumis à un traitement permanent pendant 9 à 45 mois; l'abaissement de l'uricémie représente en moyenne 50 % du taux initial, et, chez 13 d'entre eux, une uricémie normale fut maintenue pendant le traitement. Cette action se prolongea aussi longtemps que le traitement fut poursuivi.

C/ JENNINGS (106) conseille également l'utilisation prolongée de Salicylate dans les cas de gouttes avec attaques fréquentes ou tophacées. Il remarque que l'uraturie obtenue est deux fois plus importante avec une diurèse de 2.400 cc/jour, qu'avec une diurèse de 1.200 cc/jour et préconise l'ingestion de boissons abondantes.

D/ WYNGAARDEN (219) a essayé le Salicylate chez des goutteux qui ne répondaient que peu ou pas au Probenecid et

et a observé qu'en présence d'une atteinte rénale sévère, le Salicylate est souvent l'urico-éliminateur le plus actif. Ainsi chez un sujet excrétant 250 mg d'urates par jour, l'uraturie s'élève à l'aide du Salicylate à 800 ou 900 mg/jour, alors qu'après administration de 2 g de Probenecid, l'excrétion uratique était de 500 mg/jour.

E/ L'acide acétyl-salicylique , mieux toléré par le tube digestif est plus fréquemment utilisé en France.

Selon JENNINGS et MARSON, il possède la même efficacité.

BENEDICT constate, après son utilisation pendant trois mois, une augmentation moyenne de l'uraturie de 300 mg/jour et une diminution nette du pool miscible (18).

Dans une étude comparative de OGRYSLO et HARRISON (145), l'activité de l'acide acétyl-salicylique à la dose de 6 g/jour est identique à celle de : 1 g de Phénylbutazone,
3 g de Probenecid,
500 mg de Sulfinpyrazone.

2) Les résultats cliniques

Selon MARSON, semblent identiques à ceux obtenus avec les autres uricosuriques (132) :

- régression des tophus et guérison des ulcérations,
- recalcification articulaire radiologique,
- la disparition des crises aiguës ne survenant qu'après plusieurs mois de traitement (33 mois dans un cas), en l'absence de traitement préventif par la Colchicine. Dans un cas, les symptômes de la goutte chronique sont réapparus après substitution du Probenecid au Salicylate.

3) L'intérêt du Salicylate s'accroît également en raison de ses autres propriétés : analgésique, ,antipyrétique ,et anti-inflammatoires, qui peuvent lui conférer des indications préférentielles dans certains cas particuliers.

V : Tolérance :

1) Les troubles fonctionnels provoqués par l'administration prolongée du Salicylate limitent considérablement l'utilisation de cet uricosurique efficace.

2) Parmi ces manifestations d'intolérance :

- certaines sont mineures: brûlures épigastriques, bourdonnements d'oreille, dyspnée, surdité,
- d'autres sont plus importantes: psychasthénie, confusion mentale, hypoprothrombinémie,
- contrairement à ceux provoqués par le cynchophène, ces incidents régressent rapidement après arrêt du traitement.

3) La fréquence et l'incidence de ces manifestations est diversement appréciée :

- selon la plupart des auteurs : TALBOTT (200), GUTMAN (98) KERSLEY (109), de SEZE (183), les traitements prolongés aux doses uricosuriques exposent quasi inévitablement et rqpidement en quelques jours, aux incidents du Salicylisme.
- JENNINGS ne constate ces incidents que chez six malades sur 14, après un an et plus de traitement. La tolérance s'améliorerait au bout d'un mois. Il n'a pas observé d'accidents hémorragiques.

Pour obtenir une meilleure tolérance, il propose l'utilisation discontinue du produit : 4 jours par semaine, suivis de 3 jours de repos. Ce procédé n'entraînerait pas de réascension inquiétante de l'uricémie pendant l'intervalle de repos.

- Cependant, les résultats sur les manifestations cliniques de la goutte chronique de ce traitement intermittent sont contestés par MARSON. Ce dernier note, chez la plupart des malades présentant les troubles du salicylisme, l'apparition d'une meilleure tolérance dans un délai de 1 à 6 semaines, et il conseille la persévérance dans la thérapeutique.

[illegible] : Incompatibilité :

Un inconvénient majeur du Salicylate est son action neutralisante sur les autres uricosuriques :

1) En 1954, GUTMAN et YU (1[illegible]) signalaient que la perfusion de salicylate chez un sujet traité par le Probenecid, détermine une diminution du rapport Curate/Cinuline, qui persiste après augmentation des doses, la baisse maximum du rapport étant déjà obtenue avec des concentrations plasmatiques de Salicylate inférieures à 15 mg %.

2) Ces observations ont été ensuite contredites par [illegible]RSCH (131) chez un malade, l'association d'une dose unique de Salicylate (6,5 g) et de Probenecid (2 g) donnerait un effet uricosurique identique à celui du Probenecid seul. Toujours selon cet auteur, chez un sujet maintenu à une uricémie basse par le Salicylate de sodium, l'adjonction de 2 g de Probenecid par jour ne modifierait pas le taux de l'A.U. sanguin.

3) Ces faits sont en désaccord avec les expérimentations de PASCAL et coll., (148), en 1955 :

Après administration d'acide acétyl salicylique chez quatre sujets, (3 goutteux et 1 normal), on constate une annulation de l'abaissement de l'uricémie préalablement obtenue avec le Probenecid. De même, ce dernier produit annule chez ces sujets les effets hypo-uricémiants du Salicylate. L'étude de l'uraturie montre que cette inhibition mutuelle est dûe à une inetrférence de l'action uricosurique des deux drogues, qui semblent compétitives, dans leurs effets inhibiteurs sur les processus enzymatiques tubulaires de réabsorption des urates.

YU et GUTMAN (225) suggèrent que l'inhibition de la réabsorption tubulaire provoquée par le Probenecid pourrait être contrebalancée par la suppression de la sécrétion tubulaire dûe au salicylate. En fait, l'effet compétitif de ce dernier est souvent bien supérieur à l'inhibition supposée de la sécrétion tubulaire et [illegible] d'autres mécanismes encore méconnus, semblent intervenir.

4) En pratique courante, l'effet inhibiteur du Salicylate commence à apparaître à des concentrations plasmatiques situées entre 5 et 10 mg %. Cette incompatibilité ne serait donc pas un obstacle à une utilisation brève et occasionnelle du Salicylate aux doses antalgiques chez les goutteux traités par le Probenecid. Les doses usuelles d'acide acétyl salicylique ne produisent guère des élévations de la salicylémie supérieures à 2 ou 4 mg %, pendant 1 à 2 h. Par contre, un usage prolongé est déconseillé afin d'éviter un effet cumulatif sur le taux de la salicylémie.

4) L'action antagoniste du Salicylate a été également mise en évidence vis-à-vis des autres uricosuriques (145, 172). Elle est moins importante avec la Zoxazolamine, et très intense avec la Sulfinpyrazone. L'addition d'une dose uricosurique de Salicylate à une dose thérapeutique égale de Sulfinpyrazone, entraîne une rétention paradoxale des urates avec une uraturie plus faible qu'en l'absence d'uricosurique.

VII : Conclusions :

Ces faits expliquent qu'en dépit de son prix de revient minime, le Salicylate ne soit guère utilisé dans le traitement de fond de la goutte chronique. Il peut servir de relai aux autres uricosuriques lorsque l'on veut bénéficier de ses propriétés antalgiques. Il mérite d'être essayé plus longuement, lorsque l'atteinte rénale est sévère, et que le sujet présente des résistances ou des intolérances aux autres uricosuriques.

VIII : Résultats personnels :

1) Salicylate :

Nous avons utilisé le Salicylate chez 8 goutteux sous forme de perfusions veineuses, administré pendant de courtes périodes de 2 à 4 jours, les doses étant progressivement croissantes de 1 à 4 g. Nos observations confirment celles des autres auteurs, en particulier l'action urico-rétentrice des petites doses :

- Aux doses inférieures à 3 g: l'uraturie n'est pas augmentée, l'uricémie a tendance à s'élever, et le coefficient d'épuration plasmatique (Cep) à s'abaisser,
- Pour une posologie de 3 g/jour, l'uraturie commence à s'élever, mais l'uricémie n'est pas modifiée.

Nº	Nom	Salicylés g	J	sal	Glycémie mg avt	pdt	apr	Uricurie g/24h avt	pdt	apr	C op avt	pdt	apr	
2	[illegible]	2	9	140	75	69		0,27	0,29		4,15	5,7		
5	BM	1	2	[illegible]	1[illegible]	135		0,17	0,21		1,25	1,62		ins.
		2	3	1[illegible]0					0,24			1,77		rénale
		3	4	250		121			0,34			2,64		
		4	15	325		79	102		0,51	0,21		7,28	2,2	
		4	29			[illegible]			0,61			7,52		(1)
12	CM	1	3	93	94	101		0,[illegible]	0,30		4,7	3,7		
		3	2	[illegible]		99			0,51			6,15		
14	C[illegible]	1	3	[illegible]	70	73		0,52	0,6		8,3	7,52		
		3	3	145		52			0,79			12,9		
		4	3			77	81		0,81	0,83		10,8	10,2	
17	D[illegible]	2	2	145	60	105		0,49	0,42		6,16	3,9		
		3	1	27[illegible]		119			0,50			4,7		
19	DEB	2	2	15[illegible]	56	99		0,51	0,56		5,25	3,35		
34	LL	1	4	37	57	73		0,65	1,05		5,0	14,5		
		2	4	126		[illegible]			0,56			5,0		
		3	4	132		7[illegible]			0,77			[illegible]		
		4	4	21[illegible]		73	70		0,87	0,65		10,7	9,1	
35	D[illegible]	1	4	73	150	112		0,63	0,57		5,5	5,1		
		2	4	15[illegible]		110			0,55			3,7		
		3	4	108		98			0,85			3,7		
		4	4	2[illegible]		75	82		0,77	0,4[illegible]		11,4	6,3	
21	DET	4	2[illegible]		66	57		0,59	0,51	0,37	7,5	8,8		(2)
40	PIL	2	2			90			0,7[illegible]			7,7		
		3	7			[illegible]			0,71			6,[illegible]		
		3	10		80	7[illegible]		0,6[illegible]	1,04		7,5	14,7		
		3	15			117			0,[illegible]			5,2		(3)
		3	15			1[illegible]5	[illegible]		0,95	0,54		6,8	6,5	

(1) Aspirine per os.
(2) Acide acétyl salicylique per os.
(3) + butazolidine 500 mg.

sal : salicylémie.

- Ce n'est qu'à partir de 3 g/jour, que l'on observe une élimination appréciable de cette dernière avec élévation nette du C_{ep}. Cette activité correspond à une salicylémie supérieure à 200 mg/l.

Doses	N° des malades	Variations de l'uricémie	Elévation de l'uraturie	C_{ep} Avant	C_{ep} Après
1 g	5	+ 7,5 %	15,5 %	5,17	6,5
2 g	6	+ 14 %	0	5,47	4,59
3 g	5	+ 6 %	30 %	5,17	7,48
4 g	4	- 19 %	47 %	6,52	11,04

2) L'acide acétyl-salicylique a été administré à 3 malades, pendant 15 à 30 jours.

Son efficacité semble au moins égale à celle du Salicylate, puisque des doses de 3 et 4 g déterminent respectivement une élévation de l'uraturie de 35 et 53 %, et une baisse de l'uricémie de 7,9 et 28 %.

Chez le malade n° 48, l'association pendant 15 jours de Phénylbutazone 500 mg/jour, et d'acide acétyl salicylique 3 g/jour, a provoqué une réaction caractéristique des urates: l'uricémie ainsi que l'uraturie et le C_{ep} atteignant des taux nettement plus pathologiques qu'avant tout traitement.

3) Chez un malade, n° 5, présentant des signes d'insuffisance rénale avancée, avec élimination uratique très faible (180 mg/24 h), l'action uricosurique des salicylés s'est avérée spectaculaire, le C_{ep} passant de 1,25 à 7,32. Le Probenecid n'a eu aucune action sur ce malade, et le Sulfinpyrazone une activité voisine de celle du Salicylate.

ANTICOAGULANTS :

Les propriétés uricosuriques de certains anticoagulants ne sont pas pour surprendre, si l'on considère que de larges doses de Salicylate sont capables de provoquer une hypoprothrombinémie (125).

SOUGIN, MICHOSHIN, et HARWITZ ont découvert en 1955 l'effet uricosurique de l'éthyl biscoumacétate (Tromexane), (193), chez un goutteux traité pour fibrillation auriculaire. Une étude chez le rat, le chien dalmate, et 4 goutteux lui confère une activité comparable à celle du Probenecid.

OGRYZLO et HARRISON -(145) confirment l'action uricosurique de cette drogue, qui, à la dose de 900 mg par jour, est comparable à celle de 200 mg de Sulfinpyrazone, et légèrement inférieure à celle de 3 g de Probenecid.

THOMSON et coll., en 1959, reprennent l'étude des propriétés urico-éliminatrices de divers anticoagulants (205). Outre l'éthyl biscoumacétate dont l'activité est à peu près la même que celle du Probenecid à condition que les fonctions rénales soient normales, le phényl indandione présente des propriétés analogues, mais à un moindre degrè. Aucune action appréciable n'a pu être retrouvée avec l'Aceno coumarine, et l'Anisindione.

La bis hydroxy coumarine présente également une action supérieure à celle du Probenecid à doses pondérales égales (25 à 200 mg). (DREYFUSS et coll., 73, HAN SEN et HOLTEN 129).

L'étude des clearances montre que, à l'instar des autres uricosuriques, ces agents exercent une action sur la réabsorption tubulaire des urates: en effet, ils élèvent la clearance de ces derniers chez le chien bâtard et la diminuent chez le chien dalmate. Ils contrarient également le transport tubulaire de l'acide para-amino-hyppu-

rique et de la phénol sulfone phtaléine, et peuvent modifier légèrement l'excrétion de la pénicilline. Leur point d'action semble identique à celui de l'acide [illegible]-acétique dont la structure chimique est fort voisine de celle de l'éthyl biscoumacétate. Ce corps bloquerait une réaction productrice d'énergie à partir de l'oxydation du succinate.

L'intérêt clinique de ces agents reste cependant fort limité en raison de leur action anticoagulante. Leur activité uricosurique pourrait cependant s'avérer utile dans certains cas particuliers de goutteux associées à des manifestations coronariennes (85) ou thrombo-emboliques, bien qu'il soit souvent difficile de maintenir une uricosurie suffisante aux faibles doses généralement requises pour un traitement anticoagulant d'entretien.

ACTH ET HORMONES CORTICO-SURRENALES :

Connues depuis 1950, les propriétés uricosuriques de l'ACTH et de la Cortisone n'ont pas beaucoup d'applications cliniques, jusqu'à présent.

Leur emploi est déconseillé par GUTMAN et YU (94),(95), en raison des fortes doses nécessaires et les principales observations concernant leur utilisation sont dues à GUTMAN et coll ([illegible]) ainsi qu'à [illegible] et coll (122).

I : Mode d'action :

Il semble voisin de celui des autres uricosuriques. Certes, une légère altération de la filtration de l'A.U. a été signalée sous leur influence (104). Mais leur activité porte essentiellement sur la réabsorption tubulaire et détermine une élévation de la

clearance de l'A.U. et une élévation du rapport $C_{urates}/C_{inuline}$. Elles diminuent également la réabsorption tubulaire du phosphore, augmentent celle du sodium, et abaissent parfois le Tm du glucose (108). Le mécanisme de cette action sur la réabsorption tubulaire est mal connu (152) : Il s'agirait soit d'une action hormonale directe sur les cellules tubulaires, soit plutôt d'un phénomène de compétition vis-à-vis de substances dont l'élimination est augmentée sous l'influence de la corticothérapie surrénale : stéroïdes surrénaux, glucose ou potassium.

II : Propriétés :

Parmi les nombreuses propriétés thérapeutiques des hormones cortico-surrénales, seule leur activité sur le métabolisme de l'A.U. retiendra notre attention (58, 122).

1) L'uraturie : augmente sous ACTH comme sous Cortisone de 50 à 300 %. Cette élévation serait plus durable après Cortisone qu'après ACTH, mais on peut la vois, dans quelques cas, diminuer à partir du 15e jour, quelle que soit l'hormone utilisée.

2) L'uricémie : suit des variations inverses d'une amplitude de 45 %; l'action pouvant s'épuiser du 15e au 30e jour, malgrè la poursuite du traitement.

3) Les modifications du pool miscible de l'A.U. sous ACTH, étudiées par BENEDICT (18) comprennent : un abaissement de ce dernier avec augmentation du turn over des urates.

Des conclusions un peu différentes sont rapportées par BISHOP (24) le turn over des urates est effectivement augmenté par l'ACTH comme par la Cortisone, ce qui confirme l'activité uricosurique de ces hormones. Mais l'ACTH aurait, en outre, tendance à augmenter le pool miscible des urates, phénomène qui n'est pas retrouvé avec la Cortisone.

L'uraturie provoquée par l'ACTH pourrait, par conséquent, être partiellement secondaire à une augmentation de la synthèse de l'A.U. ce qui diminue l'intérêt thérapeutique de cet agent. L'incidence de ce phénomène est cependant minime et l'administration de l'ACTH comme de la Cortisone s'avère incapable d'élever l'uricémie de l'animal néphrectomisé.

4) Ces propriétés urico-éliminatrices ne se traduisent pas toujours par une amélioration des signes cliniques de la goutte chronique :

A/ La sédation des phénomènes douloureux et de la raideur articulaire est la plus spectaculaire, mais peut être dûe également aux propriétés anti-inflammatoires. Elle s'observe chez 3 malades sur 7 de [illegible] traités par 5 à 20 mg de Prednisone pendant 6 à 24 mois, (183).

B/ La diminution des tophus serait plus fréquente avec la Cortisone selon COSTE (38) alors que l'ACTH s'est avérée plus efficace dans un cas de LEVIN (122). Cette action est niée par de SEZE et coll., qui ont observé 3 aggravations sous traitement.

C/ Quant à l'action prophylactique sur les crises, elle [illegible] l'observe chez 4 malades sur 7 soumis aux doses les plus fortes (15 à 20 mg).

Les propriétés anti-inflammatoires de l'ACTH et de la Cortisone ne sauraient être décrites ici. Elles expliquent leur activité sur la crise de goutte aiguë (57). L'action de l'ACTH serait plus rapide mais les rechutes plus tardives après Cortisone. Rappelons également leur action parfois favorable sur la Colchicino-résistance.

III : Posologie :

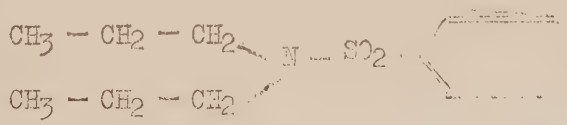
Les doses uricosuriques sont estimées à 100 mg d'ACTH ou 150 mg de Cortisone par jour. La durée du traitement doit être de 15 à 30 jours, car l'activité uricosurique a tendance à diminuer après le 15 e jour. Cette constatation, jointe aux risques inhérents à toute corticothérapie prolongée aux doses envisagées, impose une posologie discontinue qui limite considérablement l'intérêt pratique de ces hormones, si l'on considère, en outre, la fréquence des crises aiguës après arrêt du traitement, fréquence plus grande d'ailleurs après ACTH.

IV : Conclusion :

La place du traitement hormonal dans la goutte chronique n'est qu'occasionnelle: de courtes cures peuvent être utilisées en alternance avec d'autres uricosuriques au cours de certaines poussées douloureuses poly-articulaires ou lors de crises calculeuses résistantes.

PROBENECID :

Le Probenecid est un dérivé de l'acide benzoïque : le para-carboxy-benzène-sulfadi-n-propylamide :



I : Historique :

Cet agent a d'abord été utilisé en thérapeutique pour augmenter la concentration plasmatique de la Pénicilline et du PAS. Son isolement résulte de recherches tendant à obtenir une action similaire à celle de la Coronamide avec une toxicité moindre: 12 à 14 g de cette dernière substance permettaient de supprimer la sécrétion tubulaire de la Pénicilline, du PAS, de la PSP, et du PAH, au prix de réactions toxiques relativement faibles (troubles gastro-intestinaux, rash cutané, fièvre), dans une proportion de 20 %, (27).

Une action identique a été obtenue en utilisant 2 g de Probenecid (BOGER 28) avec une tolérance encore supérieure. Une étude plus poussée montre que cette action s'exerçait également sur la réabsorption du phosphore et de l'acide urique et lui conférait des propriétés uricosuriques puissantes (GUTMAN 91).

Ce corps a été utilisé massivement depuis 1952 et représenta l'urico-éliminateur le plus puissant jusqu'à la mise en circulation du Sulfinpyrazone.

II : Métabolisme et Mode d'action :

1) Le produit est rapidement est effectivement absorbé par le tube digestif après prise orale. Il est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 75 %, les 25 % restant sont filtrés au niveau des glomérules et largement réabsorbés par les tubules, une faible portion étant éliminée dans les urines, ce qui explique son action prolongée chez le chien: 2 % seulement du Probenecid ingéré est retrouvé dans les urines en 24 heures (23).

2) Son action porte presque électivement sur la réabsorption tubulaire des urates :

A/ La filtration glomérulaire n'est pas modifiée comme en témoigne la stabilité de la clearance à l'inuline,

B/ Action sur les processus de réabsorption tubulaire :

- une dose unique de 2 g produit une élévation marquée de la clearance des urates qui, chez 15 sujets de SIROTA et GUTMAN (186) passa constamment d'un taux moyen de 7,99 ml/minute à 32,7 ml/minute. Cette action apparaît habituellement 40 minutes après ingestion et dure environ 24 heures avec un maximum dans les 2 à 5 premières heures.
- une légère élévation des clearances du chlore et du sodium a été observée dans la moitié des cas.
- les clearances du phosphore et du potassium ne seraient pas modifiées dans les observations de GUTMAN, mais ceci n'est pas admis par tous les auteurs (2 [illegible]).
- on n'observe aucune action sur le [illegible] de réabsorption du glucose, de l'arginine, de la sulfamidé et de l'urée.

C/ Action sur les processus de sécrétion tubulaire :

Chez la plupart des sujets une petite dépression de la clearance du PAH est observée avec légère élévation [illegible] tive du rapport $C_{inuline} / C_{PAH}$.

Ce phénomène semble, en grande partie, dû à une inhibition de la sécrétion tubulaire de cette substance, inhibition sécrétoire qui intéresse aussi la Pénicilline, le PAS, et la PSP.

3) Le mode d'action du Probenecid sur les mécanismes cellulaires de transport tubulaire est incomplètement connu ; selon BOGER il inhiberait l'utilisation des réactions [illegible] énergétiques provenant de la mobilisation des phosphates [illegible] venir sur les processus de réduction et de phosphorylation. Pour TAGGART (193) il bloquerait une étape [illegible] de la dépendance du coenzyme A.

III: Propriétés :

1) L'action du Probenecid sur le métabolisme de l'acide urique:

A/ résulte de ses propriétés uricosuriques :

- 2 g par jour provoquent une augmentation de l'uraturie de 35 à 200 % (147),
- une dose quotidienne de 1 g entraîne une élévation approximative de l'uraturie de 50 % (95). Ce phénomène est quasi constant. Les échecs sont rares et concernent des malades en état d'insuffisance rénale : PASCAL (147) en observe 3 sur 20 malades, BARELLS (12), 3 sur 31, TALBOTT (203) aucun.

La durée de cette action uricosurique sous traitement permanent est variable : de quelques semaines dans la goutte non tophacée à plusieurs années dans les gouttes chroniques avec dépôts uratiques massifs.

- l'hyperuraturie initiale n'est pourtant pas maintenue longtemps et les cures prolongées ne permettent en général pas d'espérer une élévation de l'excrétion urinaire supérieure à 40 % (TALBOTT 200).
- il faut aussi insister sur les grandes variations de l'élimination urinaire des urates au cours des cures prolongées qui nécessitent des contrôles fréquents de l'uraturie (LACAPERE 117).

B/ La baisse de l'uricémie :

- est importante et rapide: de l'ordre de 30 à 58 % (147) elle peut atteindre ce maximum en 2 à 3 jours, parfois seulement au 8e jour. Cette baisse inititale de l'uricémie est en général suivie d'une légère réascension progressive pendant 3 mois pour se stabiliser ensuite pour la durée du traitement (MARSON 131). Les échecs sont rarement supérieurs à 10 %, et attribués à l'insuffisance rénale associée. Le fait n'a toutefois pas pu être démontré par TALBOTT (200), de façon significative.

C/ Les répercussions métaboliques de cette action ont été étudiées par BISHOP après injection d'A.U.marqué (25). Une nette diminution de l'A.U. miscible a été observée ainsi qu'une augmentation du turn over. Le taux de l'A.U. excrété s'avère encore supérieur à la réduction du pool miscible, ce qui reflète une mobilisation des dépôts, car il n'y a pas d'augmentation du catabolisme ni de l'uricolyse.

2) Les résultats cliniques :

sont actuellement bien établis après une dizaine d'années d'utilisation du produit et ce sont surtout des publications concernant le Probenecid qui nous ont permis de dresser le bilan d'activité clinique des uricosuriques dans un chapitre précédent (12, 98, 183):

- Stabilisation constante des tophus, régression nette de ceux-ci dans plus de 40 % des cas,
- Stabilisation constante, également, des images radiologiques articulaires avec amélioration dans 50 % des cas,
- Résolution des troubles fonctionnels (chez 21 sur 29 des malades de de SEZE,
- Diminution de la fréquence des crises.

3) Autres propriétés :

Le Probenecid est dépourvu de toute activité anti-inflammatoire et analgésique.

D'autres propriétés semblent en rapport avec son action inhibitrice sur la réabsorption du phosphore :

A/ Il permettrait de contrôler la tétanie de l'hypoparathyroïdie (FELIX 76),

B/ Il influencerait remarquablement l'évolution de "l'ostéopathie néphrogène familiale par excès de réabsorption tubulaire du phosphore" (SCHNEIDER et CORCORAN 169).

C/ Il aurait, enfin un effet diurétique aqueux et sodique chez les cardiaques (KRUSHNER et coll. 115), effet qui ne serait pas retrouvé chez l'homme et l'animal normaux (BOGER 29)

IV : Mode d'administration et Posologie :

L'action uricosurique et hypouricémique varie avec la dose utilisée ce qu'illustrent les résultats rapportés par GUTMAN (91) après une semaine de traitement :

Dose	Baisse uricémie	Elévation uraturie
0,5 g	27 %	46 %
1 g	33 %	52 %
1-2 g	42 %	67 %

Une posologie quotidienne de 2 g, à raison de 0,5 g toutes les 6 heures, détermine une concentration plasmatique du produit de 4 mg pour 100 ml, ce qui correspond à une activité optima.

Des concentrations supérieures n'entraînent qu'une augmentation négligeable de l'uricosurie (200). La concentration plasmatique peut d'ailleurs s'élever rapidement aux doses supérieures à 2 g / jour et amener des manifestations toxiques; or, une concentration de 50 mg pour 100 ml provoque, chez le chien, des vomissements d'origine centrale.

Une posologie quotidienne inférieure à 2 g s'avère, d'autre part, souvent suffisante, c'est pourquoi l'administration de doses progressivement croissantes est généralement conseillée afin d'éviter des risques de lithiase. Une augmentation de 0,50 g par semaine permet de fixer la dose optima en fonction de la réponse uricosurique et des circonstances cliniques.

Au cours de son expérimentation clinique, GUTMAN (98) a été amené à utiliser les doses suivantes :

0,5 g dans 10 % des cas,
1 g dans 50 % des cas,
1,5 - 2 g " 25 % " "
2 - 3 g " 15 % " "

V : Tolérance :

La tolérance du Probenecid est très satisfaisante et elle peut être appréciée avec une certaine objectivité puisque certains goutteux ont été suivis au cours de traitements ininterrompus de plusieurs années. Les incidents sont, en général, minimes, et ne dépassent pas 8 à 18 % des cas comme en témoignent les statistiques suivantes:

AUTEURS	Année	Nb de Malades	Dose en g	ACCIDENTS Nombre	%
PASCAL (147)	1952	20	2	3	15 %
TALBOTT(203)	1952	50	1 - 2	0	
COSTE (59)	1953	12	0,5 - 2,5	1	8 %
LARSON (151)	1954	15	2	9	60 %
BOGER (29)	1955	2502	2	201	7,94 %
GUTMAN (98)	1957	169	1 - 3	21	13 %
BARFOD(12)	1959	231	0,5 - 1	21	10 %
de SEZE(183)	1960	126	1,5 - 2	23	18 %

Encore faut-il remarquer que la statistique la plus importante, celle de BOGER, intéressant 2.502 cas publiés dans la littérature, ne comporte que 201 accidents soit 7,94 %, et fait figurer sous cette rubrique 31 cas de crises articulaires aiguës et 31 cas d'incidents rénaux (coliques néphrétiques, lombalgies, hématuries), qui ne sauraient être considérées comme des manifestations d'intolérance particulières au Probenecid.

Les manifestations d'intolérance les plus fréquentes sont d'ordre digestif : BOGER en compte 78 soit 3,1 % . Ce sont surtout des douleurs épigastriques, ou des nausées, plus rarement des vomissements, et exceptionnellement, des gingivites, anorexies, diarrhées flatulences, poussées hémorroïdaires.

Viennent ensuite les réactions allergiques (2% pour BOGER) en général de type cutané : soit rash, parfois desquamants, ou prurigineux, soit urticaires. Plus rarement, ce sont des accès fébriles ou des réactions anaphylactiques diverses.

Les autres signes d'intolérance sont exceptionnels: bouffées vaso-motrices, céphalées, étourdissements. BARTELS signale un cas de confusion mentale apparue de la 12e à la 15e heure suivant l'ingestion d'une dose unique de 0,5 g; le phénomène se reproduisit lors de deux essais ultérieurs.

REYNOLDS (151) rapporte le seul cas d'intoxication mortelle, à notre connaissance: il s'agit d'une nécrose hépatique massive, survenue chez un sujet présentant de nombreux antécédents allergiques (sinusite, asthme, eczéma). Le tableau clinique associait un ictère fébrile à une éruption cutanée étendue avec éosinophilie et hyperleucocytose sanguine.

BOGER observe un cas d'anémie modérée sans agranulocytose ni purpura. Il n'observe, chez 2.502 sujets, aucun effet toxique sur l'azotémie et aucune modification des fonctions rénales. De même, LEVY et coll. n'ont observé aucune variation de la constante d'Ambard (123).

Enfin, l'existence d'une lithiase uratique ne constitue pas une contre-indication au traitement, et BERNSTEIN (22) a pu amener à la guérison un lithiasique hyperuricémique par un traitement continu de 29 mois avec le Probenecid.

VI : Etude Biologique :

1) Variations de la clearance de l'acide urique :

Notre étude a porté sur 23 sujets jeunes non goutteux, dans les conditions expérimentales décrites précédemment.

Les résultats sont consignés sur deux tableaux, l'un concernant les épreuves après ingestion de placebo, l'autre, les épreuves après ingestion de 500 mg de Probenecid.

Clearances de la créatinine et de l'A.U. après administration de Placebo chez 23 sujets non goutteux.

		Heure 1			Heure 2		
N°	NOM	Ccréat.	$C_{A.U}$	R	Ccréat.	$C_{A.U}$	R
1	BUR	71,66	4,76	6,64	70,15	5,57	7,94
2	MAR	98,50	7,56	7,66	102,85	9,13	8,88
3	BEL	56,07	3,51	5,56	134,6	9	6,68
4	NIA	92,6	5,72	6,12	75,4	5,54	7,34
5	DIP	83,7	14,61	17,45	79,8	18,87	23,64
6	POR	77,4	6,84	8,83	80,24	10,92	13,62
7	COU	21,42	1,62	7,56	72,80	5,22	7,17
8	BLI	96,92	8,74	9,01	39,43	5,50	13,94
9	THO	100,30	8,04	8,01	96,92	6,72	6,93
10	DUT	99,16	10,55	10,63	137,69	13,86	10,66
11	MET	90,49	10,24	10,29	88,42	10,32	11,67
12	THI	126,57	11,57	9,14	105,82	11,02	10,41
13	VON	96,32	8,55	8,87	55,17	6,31	11,45
14	LCO	136,30	11,23	8,23	112,50	10,42	9,26
15	CAS	117,88	7,57	6,42	114,72	8,32	7,25
16	BAR	152,08	15,68	10,31	116,64	12,74	10,91
17	MUG	226,48	16,73	7,38	137,28	11,42	8,32
18	SAV	111,60	9,48	8,47	130	13,29	10,19
19	PRS	142,66	21,01	11,13	80	7,43	9,30
20	ARN	99,98	6,76	6,7	83,45	6,4	7,7
21	PIC	83,33	6,08	7,2	73,44	5,1	7,76
22	LEF	188,26	7,57	6,9	85,97	6,15	7,47
23	LOR	121,22	8,28	6,83	118,31	7,52	6,41

Clearances de la créatinine et de l'A.U. après administration de Probenecid (500 mg) chez 23 sujets non goutteux.

N°	NOM	Heure 1			Heure 2		
		C créat.	C A.U	R	C créat.	C A.U	R
1	BUR	54	10,40	19,25	109,6	19,09	17,42
2	[illegible]AR	86,50	8,18	9,48	88,2	8,60	9,75
3	[illegible]	143,70	20,90	14,54	102,2	29,70	9,90
4	[illegible]	84,26	20,45	24,27	75	20,05	26,73
5	DIP	112,50	27,01	24	72,5	19,71	27,18
6	PO[illegible]	95,40	23,52	24,95	74,39	20,30	27,28
7	[illegible]	70,75	12,02	16,99	78,25	20,28	25,91
8	BAI	1[illegible]0,27	15,40	11,88	92,90	31,95	34,39
9	[illegible]	74,73	1,95	2,47	71,87	11,82	16,44
10	DUT	78,[illegible]	14,10	17,86	42,75	14,73	32,11
11	[illegible]	105,34	32,03	30,26	90	28,36	31,51
12	T[illegible]	190,30	19,77	10,38	112,61	28,70	25,48
13	VON	82,05	20,35	24,60	68,92	25,82	37,46
14	LOO	90,06	14,33	15,91	90,66	21,41	23,61
15	CAS	[illegible],81	37,03	38,63	85,72	34,50	40,24
16	DA[illegible]	102,50	27,55	26,60	—	—	—
17	[illegible]	267,72	26,98	10,86	99	29,25	29,53
18	SAV	98,96	25,94	26,28	79,75	31,27	39,21
19	PAS	1[illegible],05	19,68	19,47	82,95	23,87	28,77
20	ART	92,[illegible]	24,97	26,91	103,09	36	34,92
21	[illegible]	[illegible],57	4,97	4,57	69,94	9,95	14,24
22	L[illegible]	110	24,24	22,03	57,18	29,14	36,97
23	LOR	[illegible],83	21,34	26,40	74,25	28,34	39,50

Chaque sujet est affecté d'un numéro permettant une comparaison facile des deux listes et une comparaison ultérieure avec les clearances obtenues sous l'action d'autres uricosuriques chez les mêmes sujets.

La comparaison des moyennes des clearances obtenues permet de constater après administration de Probenecid une variation insignifiante de la clearance de la créatinine, alors que celle de l'acide urique subit une augmentation importante supérieure à 100 %.

	Heure 1			Heure 2		
	$C_{créatinine}$	$C_{A.U.}$	R	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R
Placebo	104,65	8,29	8,62	95,33	9	9,77
Probenecid 500 mg	98,13	19,77	19,48	79,20	22,73	25,24

Cette variation de la clearance est parfaitement appréciée par l'étude du rapport $R = \frac{C_{A.U.}}{C_{créat.}} \times 100$

Ce rapport augmente après Probenecid de 126 % à la 1ère heure, et de 158 % à la 2e heure. Si l'élévation est plus forte à la 2e heureelle est déjà très appréciable à la 1ère heure, traduisant une activité assez rapide du produit qui va se trouver confirmée par l'étude suivante.

2) Variations de l'uraturie dans les heures qui suivent l'ingestion de 500 mg de Probenecid :

L'étude a porté sur 7 sujets dans les conditions expérimentales déjà décrites.

Après administration de Placebo, l'uraturie reste stable dans les trois échantillons. La quantité d'urates éliminée en 6 heures est, en moyenne, de 127 mg.

N°	NOM	Placebo Uraturie 7h - 9h	9h - 11h	11h - 13h	Probenecid Uraturie 7h - 9h	9h - 11h	11h - 13h
1	DUT	28,6	16	42	71,47	33,04	85,68
2	BUT	49,79	72,35	38,04	161,63	71,57	141,44
3	PAG	52,74	48,95	20,29	69,55	113,78	90,94
4	POR	38,21	52,16	50,47	69,24	100,68	70,25
5	FOR	31	40,75	29,16	31,85	34,77	39,21
6	PIE	49,72	48,49	44,87	164,48	60,64	102,98
7	VEL	40,56	48,30	51,10	110,46	133,98	89,89

	URATURIES MOYENNES en mg : 1er Echantillon	2e Echant.	3e Echantil.	Total
Placebo	42	47	39	128
Probenecid	90	78	89	257

Après administration de Probenecid, l'uraturie totale est de 257 mg, ce qui représente une augmentation de 100 %. La répartition dans les trois échantillons est sensiblement égale. Elle réflète une activité suffisamment précoce et assez durable du produit. En effet, l'hyperuratutie est nette dès les premières heures et persiste à la sixième heure.

3) Variations de l'uricémie chez les goutteux soumis à des cures de Probenecid à doses variées :

Cette étude comprend 74 expérimentations effectuées chez 29 malades, dont les résultats sont consignés dans les pages suivantes.

A/ Action globale du Probenecid sur l'uricémie :

20 malades, soit 69 % ont atteint l'uricémie de sécurité, c'est-à-dire un taux fixé arbitrairement à 70 mg ‰ au dessous duquel on peut considérer que le malade est

N°	NOM	Dose g	Durée j	uricémies mg‰ av	pd	ap	uraturies g/24h av	pd	ap	Cep av	pd	ap	
2	ARI	0,5	200	110	80								
5	BEAU	0,5	3	150	127		0,17	0,27		1,2	2,2		I.R.
		1	15		115	117		0,23	0,12		2	1	
7	BEN	1	8	110	60		0,44	0,66		4,6	9,3		(1)
		1	210		62								(2)
9	BUR	0,5	20	93	74								
		0,25	15		110								
10	CAS	0,5	55	85	60								
		1	80		70								
		0,5	240		55								
12	CHA	1	2				0,45	0,87	0,55	4,33	8		
		1,5	5	110	85		0,48	0,64		4,8	7,1		
		1	150		75								
14	CLE	1	2				0,70	0,75		11,6	16,2		
		1,5	12	76	58		0,83	0,92		10,2	19,2		
		0,5	40	66	56								
		2	25		38								
		1	30		50								
		2	90		50								
17	DAR	1	7	115	60		0,64	0,70		6,32	9,2		
		2,5	2			91		0,68	0,74		10,6	8,9	
18	DAU	1	10	102	53		0,41	0,71		4,08	10,6		
		1	215		70	105							
19	DEB	1	3	100	55	107	0,50	0,80		5,75	11,56		
		1	60	107	85	112							
		0,5	60	112	137								
20	DEL	1	80	115	67	10[illegible]							
24	DUT	0,5	365	108	70		..... pas de colchicine						
25	FLA	1	150	88	67								
		1,5	30		87								
		1	120		62								
		1,5	20		60	90							
		0,5	180		70								
		1	90		55								
		0,5 1	60		55		..... alterné 1 j/2, 0,5 et 1 g						

I.R. : insuffisance rénale
(1) petite crise au 4e mois,
(2) crise au 7é mois

	Dose	Durée	Uricémie mg‰			Uraturie g/24 h				C ep	
n° NOM	g	j	av.	pd.	ap.	av.	pd.	ap	av.	pd.	ap.
26 COU	1	600	93	70			+ Butazolidine 100 mg 1j sur 2				
	0,5	240		94							
	0,5	240		93			+ Colchicine 1 mg				
28 GUI	0,5	30	115	85							
	1	60		160			Colique néphrétique				
29 KER	0,5	60	120	105							
30 HEM	0,5	3	83	71		0,50	0,81		7,2	9,9	
	1	18		53			0,68			12,9	
	0,5	30	82	75			+ Acide acétyl salic. 3 g				
	1	90		50							
31 HER	1	16	82	55		0,30	0,48		5,12	8,96	
	0,5	26					0,45			8,66	
33 HUH	1	10	70	45		0,55	0,83		8,3	18,2	
	2	5		45	83		0,93	0,62		22,5	8,5
34 LEL	2	5	58	35	65	0,43	0,63	0,61	7	14,8	11,3 (1)
	2	15	70	42	69	0,65	0,77	0,52	9,1	19,6	9,9 (2)
35 LEM	0,5	9	85	58		0,68	0,55		7,1	12,8	
	1,5	6		64			0,61	0,36		9,3	5,9
	1,5	45	85	55							
	1	120		51							
37 MAR	1	170	108	67			Colchicine 1 mg				
	0,5	150		100			Sans colchicine				
42 MOU	1,5	9	100	70		0,68	1,05		6,75	14,31	
	2	13		56	84		1,1	0,66		18,9	8,16
	0,5	50	105	95							
	1	30		85							
43 MUG	1	7	85	57							
	0,5	6		62	84		0,76			13,79	
							0,78			12,68	
45 PEI	0,5	16	110	90		0,50	0,53		4,87	6,01	
	1	34		75			0,61			7,68	
49 PON	0,5	11	117	71		0,42	0,53		3,75	7,60	
	1	7		69	115		0,66			10,52	
53 SZM	0,5	10	111	104		0,45	0,51		3,5	5,86	
	1	7		103			0,62			6,1	
	1,5	6		98			0,55			5,8	
55 TRO	0,25	1	105			0,37	0,38		3,45	3,65	
	0,5	1					0,57			5,42	
	0,75	4		102			0,45			4,41	
	1,5	4		106			0,55			5,20	
56 VEN	0,5	12	96	71		0,45	0,60		4,5	8,2	
	1	11		66			0,63			8,7	
	1,5	4		55			0,65			11,1	

(1) régime apurinique
(2) régime normal

à l'abri des accidents de précipitation tissulaire.

URICEMIES	Avt Tt Nombre	%	Sous Tt Nombre	%
supérieures à 101 mg ‰	17	59	3	10
de 81 à 101	9	31	2	7
de 71 à 80	2	7	4	14
de 61 à 70	1	3	6	21
de 0 à 60	0		14	48

14 d'entre eux, soit 48 %, ont une uricémie normale.

5 échecs ont été observés (n° 5, 23, 28, 53, 55) :

- 2 sont explicables par une insuffisance rénale sévère (n° 5 et 53)
- 1, par les faibles doses utilisées chez un lithiasique qui fit une colique néphrétique et dut interrompre le traitement,
- dans le cas 55, il est fort probable que le malade, indiscipliné, ait pris de l'acide acétyl salicylique, comme il le fit au cours d'une autre épreuve.

B/ Action du Probenecid en fonction des doses :

DOSES en g	Nb de malades	Nb d'uricémies inf. à 71 mg	Uricémie moyenne Av. Tt	Pdt Tt	% de baisses.
0,5	20	6	104	89	14 %
1	23	18	98	70	28
1,5	8	5	95	71	25
2	4	4	76	46	40

18 malades n'ont reçu que des doses faibles (0,5 et 1 g), qui ont suffi chez douze d'entre eux à obtenir l'uricémie de sécurité.

Chez d'autres malades, l'augmentation des doses n'a été utilisée qu'à titre d'essai, et l'examen du tableau nominatif montre que chez 18 malades sur 29, une dose de 1 g était suffisante pour atteindre l'uricémie de sécurité.

4) Action sur le coefficient d'épuration plasmatique :

67 observations métaboliques ont été faites chez 19 malades, sous Placebo ou Probenecid, à doses variées. Les moyennes des résultats sont consignées dans les tableaux précédents.

L'épuration plasmatique s'accroît avec l'augmentation des doses, cet accroissement devenant très net lorsque ces dernières passent de 1,50 g à 2 g.

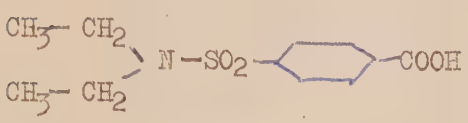
Doses en g	C_{ep}	% d'élévation
Placebo	5,7	
0,5	7,7	35 %
1	11	95 %
1,5	10	75 %
2	20	250 %

VI : Conclusion :

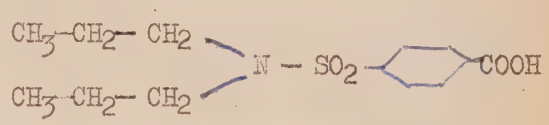
Le Probenecid, administré à des doses variant entre 1 et 2 g, est un uricosurique puissant et souvent bien toléré, dont les possibilités peuvent servir de bases de référence pour l'étude des agents urico-éliminateurs de découverte plus récente.

L O N G A C I D :

I : Il convient de signaler ici un nouvel agent uricosurique dont la formule chimique est très voisine de celle du Probenecid : le Para-carboxy-benzène-sulfa-diéthylamide:



LONGACID



PROBENECID

Ce corps n'a été expérimenté sous le nom de Longacid (ou URELIM) que chez 7 malades par KERSLEY et coll. (110) et chez 6 malades pár HORN et coll. (102).

II : Propriétés uricosuriques :

Selon ces études encore incomplètes, une dose de 1 g élève l'uraturie de 28 à 45 %.

L'action sur l'uricémie semble inférieure à celle du Sulfinpyrazone elle s'abaisserait, en moyenne, de 74 à 64 mg ‰.

Selon KERSLEY, l'intérêt principal de ce produit serait un effet potentialisateur sur le Sulfinpyrazone (G 28 - 315).

	Uraturie mg/100ml	Uricémie mg‰
G 28-315,400 mg, seul	776	35
G 28-315,400 mg + Longacid 1,5 g	806	29
G 28-315,200 mg + Longacid 1,5 g	654	31

(Action combinée du Longacid et du G 28-315 d'après KERSLEY)

Mais ces résultats ne sont pas confirmés par HORN: chez un malade le passage de 2 g de Longacid à 300 mg de Sulfinpyrazone, provoque une chute dramatique de l'uraturie, et l'association des deux produits semble moins efficace que chacun d'entre eux employé seul. Des études plus importantes pourront ultérieurement permettre d'avoir une opinion sur cette question.

III : Tolérance :

Elle semble excellente. HORN ne signale que deux incidents mineurs une somnolence chez un malade qui prenait 1 g en une seule prise, et un rash transitoire chez un malade ayant des antécédents d'urticaire, qui a disparu sans qu'il y ait eu interruption du traitement.

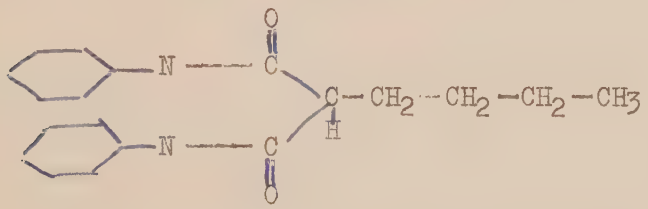
En outre, trois malades qui ne supportaient pas l'acide acétylsalicylique, le Probenecid, et le Sulfinpyrazone, ont pu bénéficier du Longacid avec une tolérance parfaite. Aucune perturbation des fonctions rénales n'a été observée.

IV : Conclusion :

Cet urico-éliminateur paraît avoir une action mineure dont les possibilités exactes ne pourront être démontrées qu'après d'autres expérimentations.

PHENYL BUTAZONE

Ce dérivé pyrazolé, d'abord utilisé comme solvant de l'aminopyrine, s'est avéré posséder des propriétés pharmacologiques similaires à celle-ci, avec une toxicité moindre. C'est le 4 - butyl - 1, 2 - di phényl 3,5 dioxo pyrazolidine.



Essentiellement utilisé pour son action anti-inflammatoire, ce corps présente des propriétés uricosuriques non négligeables. Leur découverte a permis d'orienter des recherches pharmacologiques vers l'isolement d'une série d'urico-éliminateurs plus puissants.

I : Mode d'action :

Il a été longtemps discuté :

1) Certes, la plupart des auteurs ont toujours reconnu l'action de la phényl butazone sur le taux de l'acide urique plasmatique: KIDD et coll. (112) ont observé une diminution de l'uricémie allant de 20 à 80 mg chez 12 malades sur 15. Cette chute était d'autant plus importante que l'uricémie de départ était plus élevée.

HUFFMAN et coll. (103) ont constaté une baisse constante de l'uricémie chez 9 goutteux et 8 sujets normaux. Avec des doses de 600, 800 et 1200 mg/24 h, la chute serait de 24, 38 et 32 mg ‰

SOMMER et BATTERMAN (191) observent également une baisse de l'uricémie de 10 à 24 %.

2) Par contre, l'effet uricosurique a été critiqué :

A/ Certains des premiers expérimentateurs (KUZELL 116, KIDD, SOMMER), n'ont pas observé d'augmentation statistiquement significative de l'uraturie et JOHNSON la trouve abaissée (107). Dans ces conditions, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la chute de l'uricémie :

- action sur la destruction de l'acide urique (KIDD),
- action sur la production de l'A.U.: la phényl butazone produisant dans le tissu hépatique du rat une diminution du catabolisme des acides nucléiques (75),
- action sur la distribution de l'A.U.: la phényl butazone provoquant souvent une rétention liquidienne avec hémo-dilution.

B/ Cependant, de nombreux auteurs ont constaté une augmentation nette de l'uraturie sous phényl butazone (BISHOP, 26; YU, 228; SMYTH, 189) et les études de clearances (228, 224, 189) permettent actuellement de considérer les propriétés uricosuriques de ce produit comme certaines.

Sous perfusion intra-veineuse de doses variant entre 12 et 27 mg/kg

la $C_{A.U.}$ passe de 6,30 à 19,3 cc/minute, et le rapport $C_{A.U.} / C_{inuline} \times 100$ s'élève de 6, à 19,5. L'uricosurie persiste environ 24 heures (95).

Il s'y associe une baisse des rapports $C_{Na} / C_{inuline}$ et $C_{Cl} / C_{inuline}$ sans modification apparente des clearances du phosphore et du potassium.

Son action semble donc intéresser les mécanismes de transport tubulaire en inhibant la réabsorption des urates et la sécrétion du PAH, tandis qu'elle augmente la réabsorption du Chlore et du Sodium.

Il en résulte une rétention liquidienne capable de perturber l'exploration métabolique de l'A.U. et c'est précisément chez des sujets en état de rétention hydro-électrolytique que HUFFMAN a observé une diminution de l'uraturie.

C/ L'action uricosurique de la phényl butazone a été enfin confirmée par le travail de WYNGAARDEN (214), qui étudia l'incorporation d'azote marquée N^{15} dans l'acide urique de deux sujets normaux avant et après administration du produit. Le taux de la biosynthèse des urates ne varie pas; le turn over est modifié chez un sujet, coïncidant avec une rétention liquidienne et une augmentation de l'espace de diffusion; mais cette dernière est bien trop faible pour expliquer la baisse de l'uricémie. Les résultats, dans leur ensemble, montrent que la seule action de la phénylbutazone est l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'A.U.

D/ Cette action varie en fonction des doses administrées.

- Une injection intra-veineuse lente permet d'observer une chute initiale de la clearance correspondant à de faibles concentrations plasmatiques du produit, phénomène de rétention paradoxal analogue à celui observé avec le Salicylate.
- à l'arrêt du traitement, on n'observe pas la baisse des clearances fréquemment rencontrée avec d'autres uricosuriques; ce fait est attribué par YU (228) à la

bio-transformation lente de la phényl butazone est à la persistance pendant 24 à 72 heures, de taux plasmatiques et urinaires élevés.

- Il a été observé au cours de traitemens prolongés, après normalisation de l'uricémie, un retour de l'uraturie aux taux antérieurs à l'application du traitement et ce phénomène a parfois été interprété comme la constitution d'une résistance à l'uricosurique.

- En fait, les modifications s'observent avec d'autres uricosuriques, et WYNGAARDEN (219) fait remarquer qu'elles doivent être interprétées en terme de clearances: on constate alors qu'une excrétion de 400 mg/jour, par exemple, en regard d'une uricémie de 20 mg‰ représente une clearance bien supérieure à celle représentée par la même excrétion uratique en fonction d'une uricémie de 50 mg/‰ .

II : Autres propriétés :

Les effets anti-inflammatoires de la phényl butazone sont bien connus. Cette action anti-phlogistique, analgésique, et antipyrétique, trouve une indication majeure dans la crise de goutte aiguë et permet d'obtenir des résultats spectaculaires, d'ailleurs purement symptomatiques et non spécifiques.

Résultats cliniques sur la goutte chronique : Son action souvent favorable sur les manifestations algiques des arthropathies uratiques est difficilement dissociable de ces propriétés anti-inflammatoires. Elle a été observée dans la moitié des cas traités (de SEZE, 183).

Par contre, aucune action sur les tophus n'a été signalée et JOHNSON a noté l'apparition d'un tophus après 4 mois de traitement.

Une atténuation des accès goutteux a été notée chez 2 malades sur 3, sans que leur fréquence soit nettement diminuée pour autant (183).

III : Posologie :

Il ressort de l'ensemble des expérimentations (103, 189), qu'une action uricosurique exige une posologie supérieure à celle des effets anti-inflammatoires.

Une uricosurie efficace n'est obtenue qu'à partir de concentrations plasmatiques supérieures à 10 mg%, ce qui nécessite des prises orales au moins égales à 600 mg/jour. Ces doses élevées posent un problème de tolérance.

IV : Tolérance :

Les effets toxiques de la Phénylbutazone ont fait l'objet de multiples publications depuis dix années d'utilisation et nous nous bornerons à une simple énumération :

- oedèmes et hypertension artérielle,
- troubles digestifs mineurs (nausées, crampes épigastriques) ou plus sévères (stomatites, hémorragies digestives, apparition ou réveil d'ulcus gastro-duodénaux, perforations),
- troubles fonctionnels divers: vertiges; nervosité, somnolence,
- syndromes hématologiques plus rares: agranulocytoses, anémies, purpuras, avec allongement du temps de coagulation réversible sous Vitamine K,
- hyperazotémie.

La fréquence de ces accidents est très diversement appréciée CURRIE (64) dans une revue de la littérature groupant 926 cas, en note 211, soit 22,7 %: les plus fréquents sont les oedèmes et les nausées; les plus graves, ulcérations gastriques et agranulocytoses, sont aussi les plus rares: KUZELL a observé la réactivation d'ulcères 4 fois chez 150 malades traités pendant 1 à 5 mois (116) et l'agranulocytose dans 0,6 % des cas sur une série de 800 malades (116 bis).

Plus intéressante est l'observation de ces accidents avec une fréquence moindre chez les goutteux :

- Toujours selon KUZELL, 71 phénomènes d'intolérance ont été observés chez 200 goutteux, soit 26 %; avec seulement dans 14 cas (7 %) une interruption du traitement, alors que ces incidents sont relevés avec une fréquence de 45 % chez des malades traités pour affections diverses, dont 23 interruptions de traitement.
- KIDD et coll. observent des intolérances chez 12 % des goutteux et chez 42 % des polyarthrites rhumatoïdes.

Les troubles surviendraient, le plus souvent, en début de traitement.

En fait, cette meilleure tolérance chez les goutteux concerne des traitements de courte durée, prescrits à l'occasion de gouttes articulaires aiguës, et KUZELL signale une plus forte proportion d'intolérances dans les gouttes chroniques soumises à des traitements permanents.

KIDD signale une action antagoniste Probenecid-Phénylbutazone, dans le traitement des attaques articulaires aiguës. Mais l'association de ces deux produits ne diminue nullement leur effet uricosurique (228).

VI : Conclusion :

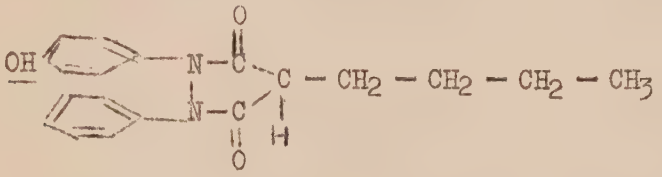
La Phénylbutazone ne saurait être utilisée dans le traitement permanent de la goutte chronique puisque certains dérivés de la même série chimique possèdent une activité uricosurique supérieure avec une tolérance clinique et hématologique bien meilleure.

De courtes cures de Phénylbutazone pourront prendre le relai d'autres urico-éliminateurs dans certaines circonstances particulières: survenue de crises aiguës colchicino-résistantes, arthropathies inflammatoires en poussées, et association de la goutte à un rhumatisme inflammatoire chronique.

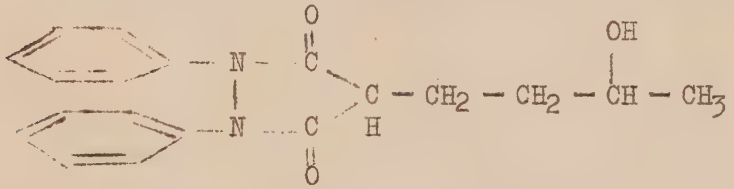
DERIVES DE LA PHENYLBUTAZONE :

Après administration de la Phénylbutazone, plusieurs dérivés métaboliques sont retrouvés dans les urines. Les deux ppincipaux sont:

- Le métabolite I : ou oxyphénylbutazone qui possède des propriétés antiphlogistiques et provoque des rétentions hydrosodées.



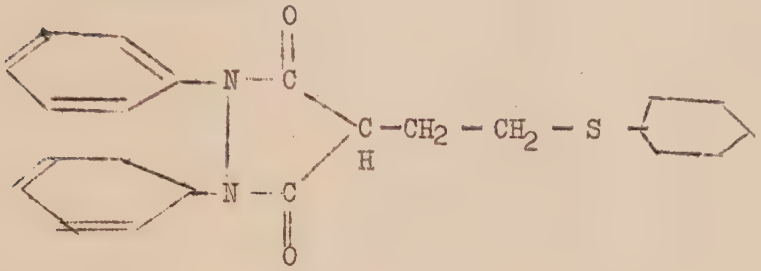
- Le métabolite II, qui possède quelques propriétés uricosuriques:



L'isolement de ce corps permettait de penser qu'une modification de la chaîne butyl latérale de la phénylbutazone pouvait augmenter ses propriétés uricosuriques.

I : Le G 25. 671 :

C'est à partir de cette hypothèse que fut isolé le G 25 - 671 (37, 98) ou 4 (phnyl thio éthyl) 1 - 2 diphényl 3 - 5 dioxo-pyrazolidine.



1) Métabolisme et mode d'action :

Après une injection intra-veineuse unique, la concentration plasmatique du ppoduit s'accroît rapidement à raison de 20 % par heure, signe d'une bio-transformation beaucoup plus rapide que celle de la phénylbutazone (20 % par jour).

Son action s'exerce sur la réabsorption tubulaire des urates:

- après injection intra-veineuse de 16 mg/kg, on observe une élévation considérable de la clearance des urates qui passe de 6,15 à 30,6 % (227), sans modification de la $C_{inuline}$.
- il s'y associe une diminution de l'excrétion de la PSP et du PAH,
- aux doses uricosuriques utilisées, c'est-à-dire à une concentration plasmatique de 1 mg %, on n'observe aucune modification de transport des électrolytes, aucune rétention liquidienne, aucune modification de l'hématocrite.

2) Propriétés :

Le G 25 - 671 a des propriétés anti-inflammatoires relativement modérées, mais suffisantes pour produire un soulagement de la raideur articulaire chez des malades atteints d'arthropathies goutteuses chroniques (227, 37, 98).

Il possède également des propriétés uricosuriques supé-

rieures à celles du Probenecid:

A/ Une dose quotidienne de 1 g détermine une élévation de l'uraturie de 18 % le 1er jour, 45 % et 49 % les jours suivants (BRODIE 37).

B/ Selon OGRYZLO (145) , 1 g de G 25 - 671 provoque une uricosurie égale à celle obtenue avec 3 g de Probenecid,

C/ YU en administrant 1 à 2 g par jour à 13 sujets indemnes de toute atteinte rénale, réduit l'uricémie de 96 à 47 mg ‰ , les malades présentant une lésion rénale répondent moins bien au traitement.

3) Posologie :

Elle est variable et dépend des sensibilités individuelles elle s'étale entre 0,5 et 2 g par jour et GUTMAN (98) a obtenu une activité optima avec :

0,4 à 0,6 g chez 10 % de malades,
1 g chez 70 % de malades,
2 g chez 20 % de malades.

4) Tolérance :

Elle est sensiblement identique à celle du Probenecid. YU sur 28 malades observe 3 rash dont 1 purpurique (227) et GUTMAN, chez 65 malades traités note 4 rash et 5 dyspepsies gastriques sévères, mais rarement une attaque de goutte aiguë.

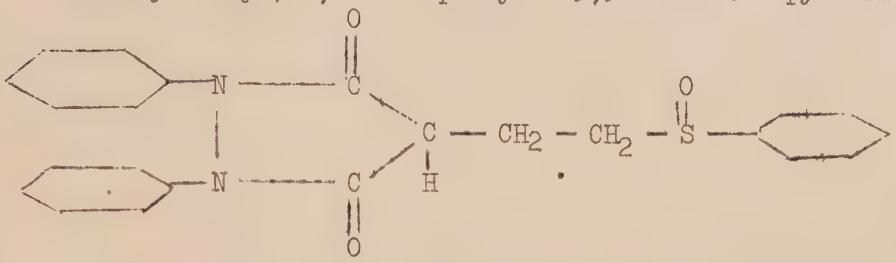
OGRYZLO (145) relève cependant ce phénomène 6 fois sur 25 dans les six premières semaines de traitement. L'association de Salicylate inhibe l'action uricosurique du G 25 - 671 mais ce dernier ne modifie pas l'activité du Probenecid.

Cet urico-éliminateur n'est pratiquement plus utilisé depuis l'apparition du Sulfinpyrazone.

- - - - - - - - - - -

II : SULFINPYRAZONE ou G 28 - 315 :

C'est le dérivé sulfoxydé du G 25 - 671, ou 4 (phényl-sulfinyl éthyl) 1, 2 - diphényl - 3,5 - dioxo - pyrazolidine.



Isolé dans les urines après injection de G 25 - 671 par BURNS en 1957 (41), il fut d'abord expérimenté par OGRYZLO (145), YU et coll. (227) et KERSLEY (109).

1) Métabolisme et mode d'action :

L'absorption digestive du G 28 - 315 est rapide et pratiquement complète: les concentrations plasmatiques deux heures après ingestion sont identiques à celles qui suivent une injection veineuse.

Il est aussi rapidement métabolisé que le G 25 - 671, et sa demi-vie biologique est d'environ 3 heures (41),

Son action porte sur la réabsorption tubulaire des urates: en effet, des injections de 4,6 mg/kg et de 6,1 mg/kg provoquent au bout de soixante minutes une élévation de la clearance des urates qui passe respectivement de 10,2 à 72,6 et de 9,9 à 54,3. La $C_{inuline}$ est un peu déprimée et le rapport $C_{A.U.} / C_{inuline}$ s'élève de 6,2 % à 54,3 % dans les premier cas, et de 7,8 à 50,7 % dans le second cas.

La C_{PAH} est nettement abaissée.

Les autres fonctions rénales ne sont pas modifiées.

Le mécanisme de cette action n'est pas précisé:

- il s'associe à une diminution de l'extraction de l'acide para amino hyppurique par les cellules tubulaires,
- c'est un corps fortement acide et BURNS (42) a remarqué, en étudiant une série de dérivés de la Phénylbutazone, que l'acidité de ces corps augmente et que leur demi-vie biologique diminue en relation avec l'accroissement de

leurs propriétés uricosuriques :

	Doses uricosuriques en mg	P Ka	1/2 vie
Phénylbutazone	800 - 1000	4,5	72 h
G 25 - 671	150 - 300	3,9	3 h
G 28 - 315	30 - 70	2,8	3 h

(d'après BURNS)

2) Propriétés :

A/ Le G 28 - 315 posséderait des propriétés analgésiques très modérées (183 bis) mais aucune action antipyrétique.

B/ Action sur l'uraturie :

- YU et GUTMAN (227) observent avec 400 mg/j chez 29 malades, une augmentation de l'uraturie moyenne de 330 mg soit 65 %,
- KERSLEY (109) avec la même posologie chez 15 malades, observe également une élévation constante de l'uraturie qui passe de 551 à 880 mg/24 h.
- la dose optima pour un effet uricosurique maximum serait de 500 mg/jour (145), il serait 6 fois plus puissant que le Probenecid.
- l'action uricosurique est très rapide: Elle a été confirmée, sans exception, par les publications françaises (178, 124, 181, 183 bis).

C/ Action sur l'uricémie :

L'uricémie baisse rapidement au cours du premier mois de traitement, puis elle se stabilise. Cette chute est, en moyenne, de 40 %. Elle peut être très importante, se fixant en dessus de la moyenne normale (124).

Des résultats moins spectaculaires, mais souvent très appréciables avec même retour à l'uricémie normale ont pu être obtenus chez des malades présentant une azotémie élevée et une insuffisance rénale (145, 109, 149, 127).

AUTEURS	Nb malades	Doses en mg	Uricémie moyenne Avt	Pdt mg ‰	Hausse
YU, GUTMAN (227)	40	400	107	71	30 %
KERSLEY (109)	13	400	78	40	49
PERSELLIN (149)	17	400	87	54	37
SICHERE (183 b)	25*	600	—	—	40
de SEZE (181)	16	500	79	45	43
Résultats personnels	10	400	98	56	42
	13	200	96,5	75,5	22

(* dont 19 non goutteux).

D/ Action sur les manifestations cliniques :

- action préventive sur les accès de goutte aiguë: passées les premières semaines de traitement où les mobilisations uratiques déclenchent souvent des crises, cette action semble favorable: de SEZE chez 7 malades présentant des crises fréquentes (plus de 4 par an) n'en observe aucune durant les neuf mois de traitement; LIEVRE (124) relève également dans 3 cas, un espacement et même une disparition des accès. PERSELLIN (149, chez 13 malades voit la moyenne des attaques décroître surtout lorsque le traitement est ppolongé:

Durée du Tt en mois	Nombre de malades observés	nombre moyen d'attaques par an
5 (Avt Tt)	13	1,1
0 - 5	13	1,4
6 - 10	12	0,7
11- 15	10	0,1
16- 20	7	0

(d'après PERSELLIN)

- action sur les tophus: elle est moins bien établie, beaucoup de publications n'ayant pas un recul d'observation suffisant.

Une régression spectaculaire est notée par LIEVRE dans un cas; YU observe une régression plus ou moins importante chez tous les malades traités pendant plus de treize mois; PERSELLIN cite la régression d'un petit tophus auriculaire mais chez un autre malade la formation d'un tophus en cours de traitement; de SEZE, avec un recul de neuf mois, n'observe pas de régression et un dépôt s'est installé pendant le traitement.

- action sur les manifestations fonctionnelles des arthropathies : chez 8 patients, YU n'observe que 3 améliorationes, et seulement après un mois de traitement. LIEVRE note cette amélioration dans un cas, et de SEZE la constate dans 6 cas sur 10.

3) Posologie

- 400 mg de G 28 - 315 ont une activité égale à 800 ou 1200 mg de G 25 - 671 et à 2 g de Probenecid.
- des posologies de 800 mg/jour ont été conseillées par certains pour obtenir une activité maxima, mais les doses de 400 mg/jour semblent en pratique courante, suffisantes dans la majorité des cas.

Le fractionnement des prises est nécessaire en raison du catabolisme rapide du produit.

Les essais de traitements discontinus se sont avérés peu efficaces (KERSLEY).

4) Tolérance :

A/ La toxicité expérimentale du G 28 - 315 est peu importante: 75 mg/kg/jour sont supportés par le chien sans inconvénient; une dose de 300 mg/kg entraîne après treize semaines une perte de poids avec anorexie. La dose léthale , chez la souris, est de 240 mg/kg.

B/ La tolérance clinique semble très satisfaisante si l'on excepte les incidents communs aux uricoéliminateurs actifs (attaques de goutte en début de traitement et coliques néphrétiques):

AUTEURS	mal.	inc.	D.M.	Ulc.	Rash	Alt. F.S.	Oed.	Crises	C.N.
OGRYZLO	11	0							
KERSLEY	13	1				1			
YU	44	7	5	2	0	0		11	8
PERSELLIN	17	7	4		2	1		5	
SICHERE	25	1	1						
SERRE	31	0							
LIEVRE	13	2	2						1
de SEZE	16	6	4			1	1	9	1

Les troubles digestifs mineurs (D.M.) sont les plus fréquents (11 % pour YU et GUTMAN) ce sont, en général, de simples épigastralgies cédant parfaitement aux alcalins, et évitées par la prise du médicament au milieu des repas. Chez les malades de de SEZE, elles s'accompagnent de vomissements et, dans deux cas, de céphalées. Il faut signaler que certains malades présentant des intolérances aux autres uricosuriques supportent très bien le G 28 - 315, et inversement.

YU et GUTMAN signalent deux réactivations d'ulcères sous traitemant (ulc.) Toutefois, chez un autre de leurs malades, qui avait présenté un ulcus sous Probenecid et une rechute avec le G 25 - 671, le G 28 - 315 fut très bien toléré et put être administré assez longtemps pour obtenir une réduction des dépôts uratiques. Deux malades de PERSELLIN ayant des antécédents ulcéreux n'ont pas présenté de rechute sous traitement.

Cet auteur a été le seul à observer des éruptions cutanées, l'une d'entre elles n'empêcha pas la poursuite du traitement.

3 altérations de la formule sanguine (Alt. F.S.) ont été observées: 2 diminutions modérées et très progressives de la formule blanche sans chute des éosinophiles, n'ont pas empêché les sujets de continuer leur cure sous surveillance. Aucune modification des hématogrammes n'a été notée par YU après 16 mois de traitement. De SEZE rapporte une anémie mais elle accompagnait une insuffisance rénale avec élévation de l'azotémie. Il signale aussi un oedème des membres inférieurs (oed.)

Des crises de coliques néphrétiques (C.N.) ont été observées chez

8 malades de YU, 4 d'entre eux avaient des antécédents lithiasiques.

Aucune modification des épreuves rénales n'a été signalée dans la littérature, à notre connaissance.

L'incompatibilité du G 28 - 315 et des Salicylés est particulièrement nette: comme nous l'avons signalé, elle peut aboutir à une véritable rétention uratique (110, 145).

Résultats de l'étude biologique concernant le Sulfinpyrazone :

1) Action sur la clearance de l'acide urique :

L'étude concerne quatre sujets non goutteux ayant absorbé une dose unique de 300 mg.

Clearances de la créatinine et de l'A.U. après administration de Sulfinpyrazone (G 28 - 315) 300 mg chez 4 sujets non goutteux :

N°	NOM	Heure 1			Heure 2		
		$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R
19	PEC	94,25	12,68	13,45	58,25	19,41	33,32
20	ARN	83,65	12,42	14,84	102,45	41,50	40,50
21	PIG	66,88	15,98	23,89	67,80	36,92	54,45
22	LEF	94,28	13,20	14,01	66,05	21,54	32,61

Une comparaison avec l'épreuve de placebo, chez les mêmes patients, met en évidence une augmentation de la clearance de l'A.U. modérée à la 1ère heure, et considérable à la 2e heure :

	Heure 1			Heure 2		
	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R
Placebo	128,55	11,10	8	80,99	6,52	8,27
G 28 - 315 (300 mg)	84,76	13,57	19,04	73,63	29,84	40,22

Le tableau des moyennes montre la puissance du G 28 - 315 par les variations du rapport $\frac{C_{A.U.}}{C_{inul.}} \times 100$. Il s'élève de 138 % à la 1ère heure et de 400 % à la 2ème heure. Cette activité un peu retardée, est confirmée par :

2°) Etude des Uraturies fractionnées : l'épreuve a été faite après absorption, chez 5 sujets, de 300 mg de G 28 315, suivie 18 heures apr ès d'une épreuve par placebo.

NOM	Placebo - uraturie			G 28 - 315 - uraturie		
	$7^H - 9^H$	$9^H - 11^H$	$11^H - 13^H$	$7^H - 9^H$	$9^H - 11^H$	$11^H - 13^H$
ALL	39,04	60,03	45,57	98,59	219,67	103,17
CAN	53,93	40,28	23,20	93,85	132,45	72,99
SAL	67,38	52,11	36,31	117;85	186,80	154,12
PRE	40,67	75,04	49,98	235,47	164,50	89,46
LEF	24,86	50,69	36,09	131,60	93, 48	102,06

Uraturies moyennes en mg :

	1er échant.	2e échant.	3e échant.	Total
Placebo	45	56	38	139
G 28 - 315	135	160	104	399

Le G 28 - 315 détermine une élévation de l'uraturie totale de 187 % par rapport à l'uraturie spontanée.

L'hyperuraturie maxima se situe entre la 2e et la 4e heure, pour décroître ensuite assez rapidement. Ces deux épreuves, uraturies et clearances, mettent en relief la grande puissance de cette médication uricosurique.

3°) Variations de l'uricémie :

L'étude comprend 35 expérimentations pratiquées chez 23 goutteux il convient, en effet, d'éliminer d'emblée les cas n° 22 et 55 qui absorbaient simultanément entre 1 et 3 g d'acide acétyl salicylique, aucune modification de l'uricémie n'a été observée sous l'action du Probenecid, ce qui confirme l'action neutralisante des salicylés sur les autres urico-éliminateurs.

A/ Action globale du G 28 - 315 sur l'uricémie :

20 malades, soit 87 %, ont atteint l'uricémie de

No	Nom	traitement Dose mg	Dur j	uricémie mg/l avt	pdt	apr	uraturie g/24h avt	pdt	apr	C ep avt	pdt	apr
2	ATT	200	6	100	51	51	0,37	0,51	0,27	3,61	9,35	4,15
5	[illegible]	400	3	130	87		0,19	0,53		1,25	7,4	
		500	9		73	122		0,51	0,17		7,5	1,7
		400	300	120	96							
7	LEN	200	11	115	64		0,60	0,71		4,[illegible]	9,2	
		400	10		52	123		0,73	0,54		11,5	5,1
		300	15	125	77	100	0,5[illegible]	0,5[illegible]	0,47	5,1	8,3	
8	LOT	200	8	92	52	115	0,33 0,27	0,77 0,27		4,1	8,1	
10	GIG	200	6	92	56	94	0,53	0,51	0,45	6	10,1	5,7
12	[illegible]	200	4	100	78		0,45	0,51		4,57	7,65	
		400	6		90	102		0,72	0,[illegible]		13	4,1
14	[illegible]	200	7	56			0,5[illegible]	0,57		11,5	17,6	
		300	4	53	27	63		0,59	0,31		25,3	12,2
		400	2[illegible]		50	50	0,31	0,95	0,51	12,2	23,35	9,65
16	[illegible]	300	20	114	50							
17	DAR	200	8	92	73		0,74	0,95		8,9	11,7	
		300	8		72			0,71	0,45		12,4	6,16
19	DEB	300	9	88	55	100	0,52	0,75	0,51	5,11	12,07	5,75
20	DEL	400	13	100	54		0,31	0,34		3,1	6,3	
28	GUI	200	7	104	74		0,61	1,0[illegible]		5,35	13,5[illegible]	
		400	9		57	115		1,0[illegible]			19,74	5,65
30	[illegible]	200	15	82	51	83	0,55	0,77	0,50	7,9	14,7	7,2
33	[illegible]	300	8	77	52		0,76	0,90		9,7	17,4	
34	[illegible]	400	15	5[illegible]	41	55	0,11	0,83	0,61	11,3	17,5	10,1
35	DEL	200	3	95	54		0,25	0,71		5,2	15,3	
		400	12		44	90		0,60	0,52		14,0	5,[illegible]
[illegible]	[illegible]	100	150	112	59	80						
42	MOU	400	12	94	57	100	0,5[illegible]	1,16	0,7[illegible]	8,15	19,02	8 (1)
4[illegible]	AIM	300	100	123	72	118						(3)
47	PIL	200	10	75	40		0,42	0,56		7,5	15	
49	POL	200	20	115	80							
51	SIG	200	14	85	80		0,42	0,4		3,5	4,97	
		300	5		57	85		0,5[illegible]	0,30		9,24	3,95 (2)
53	SZE	200	10	110	107		0,45	0,52		3,5	3,1	(3)
54	[illegible]	400	6	91	42	88	0,41	0,53	0,32	4,6	10,5	4,11 (4)
55	GRO	100	25	104	98	107						(5)
22	DRA	200	90	104	102							(6)

(1) crise 2e jour et 3e mois, col néphrétique au 70e jour. (3) - (2) crise 6e jour
(3) insuf. rénale - (4) crise 5e jour - (5) courbature, aspirine 1 g à 1,5 g.
(6) aspirine 3 g.

sécurité et 16 dentre eux, soit 70 %, une uricémie normale.

URICEMIES	Avant Tt		Pendant Tt	
	Nb de cas	%	Nb de cas	%
sup. à 101mg%	10	43,5	1	4
81 - 100 "	9	39	0	
71 - 80 "	1	4,5	2	9
61 - 70 "	3	13	4	17
0 - 60 "	0		16	70

Un échec a été observé chez un sujet présentant une atteinte rénale sévère (n° 53) et déjà résistant au Probenecid.

B/ Activité en fonction des doses :

- chez 1 malade (N° 41) 100 mg/jour ont suffi pour abaisser l'uricémie de 120 à 59 mg;
- 13 malades ont reçu 200 mg/jour,
  7 fois cette dose a permis d'obtenir l'uricémie de sécur ité,
  3 fois l'uricémie a été faible, mais une augmentation des doses fut pleinement efficace, les 3 cas restant sont : l'insuffisance rénale déjà signalée et 2 sujets (n° 17 et 49) chez lesquels la réponse est moins bonne que celle obtenue avec 1 g et 0,5 g de Probenecid : ceci met en é vidence les variations de sensibilités individuelles d'un produit à l'autre.

Ainsi, une posologie de 200 mg s'est avérée suffisante dans plus de la moitié des cas.

400 mg ont permis de ramener l'uricémie à la normale chez 9 malades sur 10. Chez un malade, n° 5) présentant une uricémie importante (120 à 130 mg), une goutte multitophacée et une insuffisance rénale, l'uricémie put être baissée à 95 mg pendant une période de 10 mois, alors que le Probenecid s'était avéré inefficace. 2 autres sujets

observée.

Le tableau suivant montre que la dose optima est entre 300 et 400 mg, une dose supérieure n'apporte pas de gain supplémentaire.

Dose en mg	Nb malades	Nb uricémies inf. à 71 mg	Uric. moyenne Avt	Uric. moyenne Pdt	% de baisse
200	13	7	96,5	75,5	22
300	6	4	95,6	63,8	33
400	10	9	98	56	42
600	3	2	100	58	42

4) Variations du coefficient d'épuration plasmatique :

Elles ont été étudiées chez 20 malades, avec 66 observations métaboliques, dont 36 sous placebo.

Le C_{ep} s'est élevé en moyenne de 5,5 à 14, ce qui représente une augmentation supérieure à 150 %, avec des doses de 200 mg/jour, cette élévation est supérieure à celle obtenue avec 1 g de Probenecid.

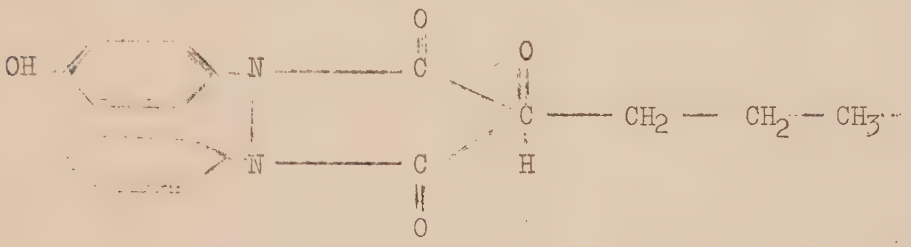
5) Conclusions :

Le G 28 - 315 est un uricosurique puissant. Son action sur la clearance de l'acide urique et sur l'uraturie est supérieure à celle des autres uricosuriques. Son action maxima s'observe 3 heures après l'ingestion et décroît assez rapidement, ce qui impose des prises fractionnées. Son action sur l'uricémie est rapide et quasi constante. Elle s'observe même, à un moindre degrè, sur les malades en état d'insuffisance rénale.

Des doses faibles, de l'ordre de 200 mg ont une réaction comparable à celle de 1 g de Probenecid; elles suffisent dans le tiers des cas pour ramener l'uricémie à la normale, ainsi une posologie progressivement croissante et contrôlée permettra d'équilibrer le malade avec une ingestion minima de produit.

III : G 29 - 701 :

Ce dérivé a été récemment synthétisé par D.F. HAFLIGER et présenté par SEEGMILLER (171). Il ne fait pas partie de la série du Sulfinpyrazone, mais dérive directement du métabolite I ou oxy phényl butazone par adjonction d'un radical cétone. C'est le Céto-oxyphénylbutazone.



Il existe en petites quantités dans les urines de l'homme normal.

Ce corps présente l'intérêt d'associer une forte acidité (P Ka 2,3) et une demie-vie biologique assez longue de 8 heures.

1) Métabolisme :

Le G 29 - 701 est complètement absorbé par le tube digestif.

34 à 50 % de la dose injectée sont retrouvés dans les urines de 24 heures.

2) Propriétés :

A/ Action sur l'uraturie : une injection de 400 mg/jour chez 8 goutteux élève l'uraturie de 250 mg à 750 mg/24 son action semble comparable à celle du Sulfinpyrazone et de la Zoxazolamine.

B/ Chez un malade, une rétention sodée biologique a été observée, très modérée et sans traduction clinique.

C/ L'uricémie s'abaissa dans tous les cas, d'une moyenne de 110 mg ‰ à 60 mg ‰

D/ Les propriétés anti-inflammatoires, si elles existent, sont très discrètes,

E/ Aucun effet toxique n'a été observé, mais le petit nombre de sujets traités et la courte durée de l'expérimentation ne permettent pas aux auteurs d'exprimer une opinion sur cette question.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L E S U R I C O S U R I Q U E S

de la série CHLORO - AMINO - BENZOXAZOL

LA Z O X A Z O L A M I N E :

La 2 amino - 5 chloro benzoxazol (ou Zoxazolamine, ou Flexine) est un corps de synthèse comportant un noyau benzénique porteur d'un radical chloré et un noyau oxazolique porteur d'un radical aminé.

Ce produit était utilisé aux Etats-Unis d'Amérique depuis 1950, dans le traitement des contractures musculaires d'origines variées: neurologiques et rhumatismales. C'est en 1958 que ses propriétés uricosuriques ont été mises en évidence par REED (162) puis par BURNS et coll. (43).

I : Métabolisme et mode d'action :

La Zoxazolamine est une base faible; sa structure chimique est complètement dufférente de celle des urico-éliminateurs précédents qui sont tous des composés fortement acides.

1) Son absorption digestive est très rapide: une concentration plasmatique maxima (10 mg ‰) est observée entre la 1e et la 3e heures qui suivent l'ingestion. La concentration dans les tissus est beaucoup plus importante.

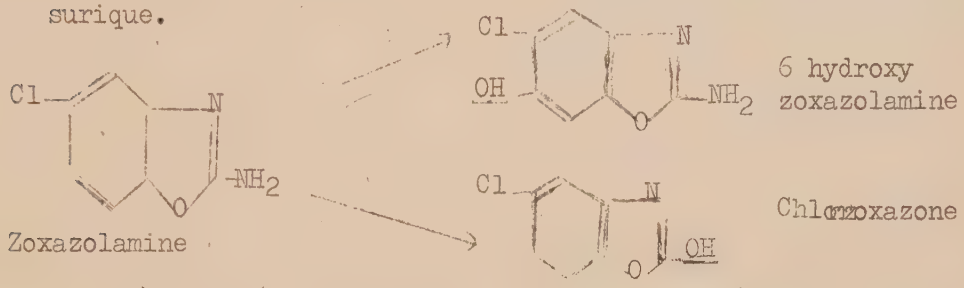
2) Elle disparaît rapidement de l'organisme qui n'en contient plus aucune trace après la 7e heure.

Après injection intra-veineuse chez le chien, sa disparition est encore plus rapide, elle est pratiquement complète à la 6e heure.

L'excrétion urinaire représente moins de 1 % de la dose injec-

tée, ce qui traduit une biotransformation rapide: chez l'homme deux métabolites sont formés (51).

- l'un par hydroxylation du noyau Benzène, c'est la 6 hydroxyzoxazolamine qui représente 50 % de l'excrétion urinaire sous forme de glycuronide,
- l'autre est formé en petite quantité (2 %) par substitution au groupement amine d'un radical hydroxyl: c'est la chlorzoxazone qui possède des propriétés décontracturantes similaires mais est dépourvue de toute activité uricosurique.



3) L'action inhibitrice de la Zoxazolamine sur la résorption tubulaire des urates est importante et très rapide:

Le rapport $C_{A.U.}/ C_{inuline}$ est multiplié par 2,5 ou 3, quarante minutes après l'ingestion et par 4,5 et 9 en 50 à 60 minutes.

Une augmentation transitoire de la clearance de l'A.U. peut être observée, avec des doses très basses voisines de 15 mg. Cette dose uricosurique minima est inférieure à celles de tous les autres uricosuriques :

Doses uricosuriques minima (d'après BURNS) :

Zoxazolamine :	15 à 50 mg
Sulfinpyrazone	35 à 50 mg
Probenecid	100 à 120 mg
G 25 671	150 mg
Phenylbutazone	700 mg
Salicylate	1 g

Le pH urinaire ne semble jouer aucun rôle dans l'activité uricosurique de la Zoxazolamine.

Cette action ne s'accompagne d'aucune modification de l'excrétion des phosphates, de la créatinine, de l'inuline et du PAH, d'aucune variation des concentrations plasmatiques des principaux électrolytes : Na, K, Cl.

Enfin, contrairement à certains uricosuriques (salicylate, cynchophène, et biscoumacétate) elle n'intervient pas dans la production de la prothrombine et du facteur VII aux doses utilisées. KERSLEY (110) a cependant, observé une chute du taux de prothrombine au début du traitement, qui se normalise en quelques jours.

II : Propriétés :

1) Propriétés décontracturantes : Elles s'observent avec des doses élevées; 1 à 2 g par jour. Elles sont fortement potentialisées par la Chlorpromazine (4). A l'inverse des curarisants qui ont une action périphérique, la Zoxazolamine semble avoir un point d'action central au niveau des relais synaptiques dont le mécanisme exact n'est pas élucidé.

Ses principales indications sont les hypertonies de l'enfance les paraplégies médullaires spasmodiques et la sclérose en plaque. L'action est plus inconstante dans les hypertonies pyramidales d'origine centrale, Les syndromes parkinsoniens et les contractures rhumatismales.

2) Propriétés uricosuriques :

A/ Action sur l'uraturie :

Sous l'action d'une dose de 500 mg/jour, l'uraturie peut atteindre 2 à 3 fois sa valeur initiale (43). L'élévation est en moyenne de 60 %.

La durée de cette action uricosurique est variable, elle semble diminuer rapidement lorsque l'uricémie revient à la normale (140)

B/ Action sur l'uricémie :

Une baisse importante, en moyenne 45 %, est observée dans la majorité des cas. Cette action est rapide, parfois dès la 18e heure. Les échecs sont peu nombreux (MERIEL: 3/20, (137) MUGLER: 6/64 (140). Ce dernier considère que l'efficacité est aussi nette sur les hyperuricémies moyennes que sur les fortes hyperuricémies, mais d'autres auteurs (GALMICHE, 83, de SEZE, 180) estiment que les résultats sont plus satisfaisants chez les sujets dont l'uricémie de départ est plus élevée. De toute façon, la Zoxazolamine ne modifie pas l'uricémie du sujet normal (83).

AUTEURS	Nb cas	Doses mg	Avt	Pdt	% baisse
GALMICHE	9	750	71	46	35 %
MUGLER	64	500	88	57	35 %
MERIEL - RUFFIE	20	500	—	—	> 40 %
de SEZE	25	325	80	55	20 - 50
RICKEWAERT Rés.personnelles	18	300 600	102	72	30 %

C/ Activité clinique :

- Action sur les crises de goutte :

Une diminution de la fréquence des crises a été signalée par KOLODNY (113) et MERIEL (137). De SEZE n'a pas observé de baisse dans la fréquence des accès, mais leur intensité est souvent moindre.

- Action sur les tophus :

Elle a été fréquemment observée (113, 137) disparition des petits dépôts, régression ou stabilisation des tophus plus volumineux. Un cas d'aggravation a été noté par de SEZE chez un malade dont l'uricémie n'avait pu être ramenée à la normale.

- Action sur les arthropathies :

Elle est également signalée avec unanimité dans les mêmes publications.

III : Posologie :

La rapidité de transformation de la Zoxazolamine impose la répartition de la dose quotidienne en prises fractionnées toutes les six heures. Les doses, adaptées à chaque malade, varient entre 250 et 500 mg par jour dans la majorité des cas.

Sa rapidité d'action impose un surcroît de précautions pour éviter la lithiase: il faut, en effet, remarquer (172) qu'un comprimé de 250 mg (comme on en utilise dans le traitement des contractures musculaires) produit une cristallurie malgrè une dilution correcte des urines.

Enfin, le traitement doit toujours être institué à doses progressives.

IV : Tolérance :

1) La toxicité de ce produit est faible: de très fortes doses expérimentales chez l'animal déterminent une paralysie flasque avec abolition des réflexes posturaux. Chez le chat, la dose léthale 50 par voie orale est de 300 mg/kg, la dose paralysante de 150 mg/kg.

2) Tolérance clinique :

A/ Elle est parfois médiocre aux fortes doses utilisées à titre décontracturant : les troubles les plus fréquents sont d'ordre digestif: dyspepsie, vomissements, douleurs abdominales, et évités par l'absorption au milieu d'un repas. Les autres incidents sont transitoires: somnolences, si les prises ne sont pas fractionnées, céphalées, étourdissements, éruptions cutanées. Même avec ces fortes doses, AMOLS (4) n'a observé aucune modification de la pression artérielle, des fonctions respiratoires, de l'hématogramme et des épreuves fonctionnelles rénales et hépatiques.

C'est en utilisant ces fortes posologies que HOFFBAUER (101) a signalé chez 2 malades un ictère grave mortel par nécrose hépatique hémorragique centro-lobulaire. La possibilité d'une hépatite virale sporadique n'est certes pas exclue mais aucun contage n'a été retrouvé et l'éventualité d'une toxicité médicamenteuse doit être prise en considération.

COHEN (50) a décrit une néphropathie légère et transitoire avec albuminurie, hématurie microscopique et douleurs abdominales L'uricémie n'a pas été dosée et REED suggère que cet incident pourrait être en rapport avec l'effet uricosurique du médicament entraînant une précipitation urique sur un rein goutteux en milieu urinaire acide.

Toutefois, STREITZ (196) rapporte deux observations similaires d'albuminurie transitoire avec crampes abdominales et légère hyperazotémie sans aucun signe biologique de précipitation uratique.

Bien que ces accidents soient exceptionnels, des épreuves hépatiques et rénales devront être régulièrement pratiquées en cours de traitement.

B/ Aux doses uricosuriques, la tolérance est très satisfaisante :

	MUGLER	de SEZE	MERIEL
Doses mg	500	325	500
Nb cas	75	25	20
Intol.sévère	1		2
Asthénie	2	1	
Céphalées	1	2	
D.abdom. anorexie	4	1	2
Accès goutte	5	9	
Col.néphrét.	5	3	1

(les chiffres soulignés concernent les cas où le traitement a dû être interrompu).

Les incidents propres à la Zoxazolamine sont rares :

- 3 fois le traitement a dû être stoppé pour intoléran ce sévère avec asthénie profonde, vertiges et surtout malaise général et douleurs abdominales.

Dans un cas de MERIEL et RUFFIE, il s'y associait une légère poussée tensionnelle, une bradycardie et un état subocclusif. Dans tous les cas, les troubles ont régressé en 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement.

- 2 fois, le traitement a été interrompu pour asthénie, 1 fois pour anorexie.
- Les autres incidents sont exceptionnels et ont cédé sans que le traitement ait été arrêté: douleurs abdominales, céphalées, bouffées congestives du visage, anorexie.

Les troubles autres que ceux énumérés ci-dessus sont ceux de l'urico-éliminateur :

- Réveils articulaires: KOLODNY estime qu'ils seraient moins fréquents qu'avec les autres urico-éliminateurs Mais chez trois de ses malades atteints d'insuffisance rénale, le traitement a déclenché des crises (113).
- Les coliques néphrétiques: elles surviennent en général chez des sujets ayant déjà présenté des accidents lithiasiques spontanément ou avec le Probenecid. A l'inverse, des lithiasiques avérés ont supporté le traitement sans rechute.

V : Etude biologique de la Zoxazolamine :

1) Action sur la clearance de l'acide urique :

L'épreuve a été faite chez 15 sujets non goutteux après absorption d'une dose unique de 300 mg. La moyenne des clearances obtenues, comparée aux épreuves de placebo effectuées chez les mêmes sujets ne met en évidence aucune modification de la clearance à la créatinine, tandis que la clearance de l'acide urique s'élève considérablement. Elle est multipliée par 3,5 à la 2e heure.

	Heure 1			Heure 2		
	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R	$C_{créat.}$	$C_{A.U.}$	R
Placebo	85,41	8,07	8,69	88,43	9,12	10,45
Zoxazolamine (300 mg)	107,06	22,38	22,47	88,18	32,23	37,27

Le rapport $C_{A.U.} / C_{créatinine} \times 100$ s'élève de 158 % à la 1e heure, de 250 % à la 2e heure. L'élévation déjà très appréciable au bout d'une heure, traduit l'activité rapide du produit, plus rapide que celle du Sulfinpyrazone, ce qui va être confirmé par l'épreuve suivante :

2) Action sur l'uraturie :

L'épreuve concerne 7 sujets non goutteux, 3 échantillons d'urine ont été recueillis 2h, 4h, et 6h après ingestion d'une dose unique de 300 mg

		URATURIE		
N°	NOMS	$7^h - 9^h$	$9^h - 11^h$	$11^h - 13^h$
1	OUT..	105,6	117,7	65,44
2	BUT..	268,58	151,75	100,46
3	PAG..	102,20	80,91	49,79
4	POR..	31,7	31	47,2
5	FOR..	15,52	35	95,6
6	PIE..	191,5	41,9	42,2
7	VEL..	138,2	52,2	63,3

Ces résultats doivent être comparés aux épreuves de placebo

Clairances de l'A.U. et de la créatinine après administration de amino chloro benzoxazol (300 mg) chez 15 sujets non goutteux :

N°	NOM	HEURE 1			HEURE 2		
		C créat	C A.U.	R	C créat	C A.U.	R
1	MAR	85,9	36,39	42,36	70,8	37,91	53,54
2	ALR	87,5	12,89	14,73	86,5	33,15	38,30
3	BEL	92	29,10	31,59	78,9	34,29	43,56
4	BEA	70,73	15,11	20,49	75	28,35	37,80
5	DEP	92,58	28,08	30,33	67,08	36,70	54,71
6	MOR	95,45	20,78	21,77	86,77	31,32	46,21
7	BOU	55,43	9,36	15,06	103,95	24,52	23,58
8	TEI	47,61	7,64	16,04	39,54	19,22	48,55
9	TRO	116,31	16,53	14,43	79,45	22,76	28,54
10	DUT	294,30	39,30	13,20	180,57	32,40	17,95
11	MEN	89,45	12,56	14,04	90,40	25,3[illegible]	28,03
12	THI	146,40	30,26	20,66	108,80	45,01	41,36
13	VAI	75,25	16,51	21,94	68,57	[illegible],40	35,22
14	LOO	115	39,81	34,01	77,28	23,[illegible]	17,19
15	CAS	133,86	31,63	26,65	109,20	[illegible],08	40,76

pratiquées chez les mêmes sujets (cf.épreuve du Probenecid) pour obtenir les moyennes suivantes :

	1er échant.	2e échant.	3e échant.	Total
Placebo	42 mg	47 mg	39 mg	128 mg
Zoxazolamine (300 mg)	108 mg	73 mg	66 mg	247 mg

L'uraturie totale s'élève de 94 %. La répartition dans les trois prélèvements montre que l'action uricosurique est maximum dans les deux premières heures, et décroît assez rapidement dans les deux échantillons suivants. L'action de la Zoxazolamine est donc importante, brutale, et moins durable que celle du Probenecid et du G 28 315.

3) Action sur l'uricémie des goutteux :

Cette étude comprend 33 observations faites chez 18 malades. Dans l'ensemble, les uricémies de départ étaient supérieures à celles des études précédentes puisqu'elles étaient chez 8 malades au-dessus de 110 mg ‰.

A/ Action globale : La baisse de l'uricémie est en moyenne de 30 %. Onze malades, soit 61,5 % ont atteint l'uricémie de sécurité et six d'entre eux (34 %) une uricémie normale :

	Avant traitement		Pendant traitement	
URICEMIES	Nb cas	%	Nb cas	%
sup. à 100 mg‰	8	44,5 %	1	5,5 %
de 81 à 100 "	10	55,5 %	4	22
de 71 à 80 "	—		2	11
de 61 à 70 "	—		5	27,5
de 0 à 60 "	—		6	34

Un échec a été observé chez le malade n° 7 qui réagissait correctement avec 200 mg de Sulfinpyrazone et 1 g de Probenecid.

4 malades n'ont présenté qu'une amélioration faible de leur hyperuricémie : l'un prenait simultanément 3 g d'acide acétylsalicylique par jour (n° 40). Un autre, lithiasique, ne reçut que 300 mg/jour (n° 28). Une posologie supérieure aurait peut-être normalisé son uricémie comme l'avait permis 400 mg/jour de Sulfinpyrazone.

	Traitement		URICEMIE mg/oo			URIAURIE g/24h Cep				
	Dose	Durée	Avt	Pdt	Apr.	Avt	Pdt	Avt	Pdt	
N° NOM	mg	j								
1 ARL	200	100	85	73						
2 ART	300	45	93	66						
	500	15		78	84					
6 BEL	100	20	98	98						
	400	60		102						
	600	250		75						
7 BEY	400	60	110	105						
10 CAS	750	4	94	63	85	0,43	0,62	5,7	11,2	
14 CLE	300	110	123	57	70					
19 DEB	300	75	130	90	118					
22 DRA	300	2	83	63		0,48	0,66	5,73	9,77	
	600	5		49	105		0,63		13,40	
25 FLA	300	45	90	68						
	100	20		72	88					
	200	40	88	53	79					
28 GUI	300	8	90	80		0,52	0,53	5,83	7,43	
29 KER	300	10	115	87		0,43	0,44	3,65	5,05	
	600	7		87			0,51		7,03	
	900	7		59	120		0,57		8,63	
37 MAR	300	35	108	78						
	600	18		67						
38 MEL	200	60	92	77						
	400	30		55	84					
MECHIC	300	12	130	110		1,09	1,08	8,5	9,57	+ Aspi
	400	20		96			1,07		10,8	gine 2 g
41 MOU	300	30	110	69						
42 MOU	300	60	107	83						(1)
	600	30		82						
52 SEN	300	14	80	58		0,48	0,57	5,37	6,33	(2)
	600	20		50			0,52		9,31	
39 MEN	400	2	95	68		0,37	0,99	4,3	14,55	
	200	19		51			0,97		13,4	
	100	32		78			0,50		7,1	

Notes: (1) : coliques néphrétiques 60e jour.
(2) : pas de Colchicine.

Chez un 3e malade, n° 19, l'uricémie de départ était nettement plus élevée que lors des exéprimentations effectuées avec d'autres uricosuriques. Le 4e semble moins sensible à la Zoxazolamine qu'au Probenecid et au G 28 315.

B/ Action en fonction des doses :

- une posologie de 100 mg/jour s'est avérée insuffisante dans tous les cas,
- 200 mg/jour ont suffi pour obtenir l'uricémie de sécurité chez deux malades sur quatre,
- 300 mg/jour ont été administrés à 12 malades : 6 ont atteint l'uricémie de sécurité, chez 2 autres, la posologie était insuffisante et une augmentation des doses a été efficace (n° 22 et 29). Il en aurait peut-être été de même chez deux autres sujets dont le traitement n'a pu être poursuivi (n° 19 et 28).

Chez 3 malades, l'augmentation progressives des doses a permis d'atteindre une uricémie de sécurité, avec une posologie relativement élevée: 600 mg pour les malades n° 6 et 27, et jusuq'à 900 mg pour le n° 29.

DOSES	Nb cas	Nb d'uricémies inf. à 71 mg	Uricémie moyenne Avt	Pdt	% Baisse
100	3	0	94	83	12
200	4	2	90	64	29
300	12	6	105	76	29
400	5	2	105	85	20
600	6	3	100	68	32
900	1	1	120	59	50

4) Action sur le coefficient d'épuration plasmatique :

21 observations métaboliques ont été faites chez 7 malades après administration de placebo et de Zoxazolamine avec des doses variant entre 100 et 900 mg.

Le C_{ep} s'est élevé de 5,68 au chiffre moyen de 10,11, soit une augmentation de 100 %. Une augmentation de 50 % était fréquemment retrouvée avec 300 mg. Elle atteignit 375 % avec 200 mg seulement chez le malade n° 29.

Conclusion :

La Zoxazolamine possède une puissance uricosurique très supérieure à celle du Probenecid. Cette action est très rapide et moins étalée dans le temps. L'action sur l'uricémie et l'épuration plasmatique est également supérieure. La brutalité de l'activité de ce produit et son élimination rapide risquent d'entraîner, malgrè la répartition des doses en quatre prises, des variations brusques de l'uraturie au cours du nycthémère. Une action plus soutenue serait souhaitable pour éviter les précipitations lithiasiques.

L'ACETYL AMINO CHLOROBENZOXAZOL :

C'est dans le but d'éviter ces inconvénients que le Professeur DELBARRE et Monsieur MESANGUY se sont attachés au Centre de Recherches de la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Cochin (Professeur COSTE), à la synthèse de dérivés de la Zoxazolamine. (69).

En 1957, ils ont préparé le 2 acétyl amino chlorobenzoxazol (ou acétyl flexine) doué de propriétés uricosuriques puissantes, dont nous présentons l'étude biologique.

I : Action sur la clearance de l'acide urique :

Elle a été étudiée chez douze sujets normaux, après ingestion de 300 mg du produit.

La comparaison des moyennes des clearances à celles observées avec placebo, révèle que sous l'action de ce dérivé, il se produit une importante élévation de la clearance de l'acide urique qui est multipliée par 3 à la deuxième heure.

Clearances de la créatinine et de l'A.U. après administration de Acétyl amino chlorobenzoxazol (300 mg) chez 12 sujets non goutteux.

		Heure 1			Heure 2		
N°	NOM	C créat.	C A.U.	R	Clearé.	C A.U.	R
4	PIA	74, 32	5,81	7,72	62,85	20,27	32,74
5	DEP	74,73	17,78	12,1[illegible]	72,15	34,22	46,16
6	POR	120,64	15,12	12,53	76,56	16,36	21,38
7	COU	100,54	7,65	7,60	92,00	12,93	13,93
8	BLI	64,20	9,97	15,54	96,92	30,12	31,07
9	THO	116,50	20,97	18	78,88	27,34	34,67
10	DUT	110,15	29,29	26,59	60,93	24,14	39,60
11	MEL	93,15	16,75	17,95	82,90	33,46	40,36
12	THI	123,08	25,55	20,50	170,71	40,39	23;66
13	VOL	83,86	15,17	18,22	77,40	31,43	40,60
14	ICA	48,12	7,63	15,85	54,26	17,35	31,97
15	CAS	118,25	22,80	19,28	214,55	34,38	16,02

	Heure 1			Heure 2		
	$C_{creat.}$	$C_{A.U.}$	R	$C_{creat.}$	$C_{A.U.}$	R
Placebo	79,62	8,27	8,70	78,62	8,97	10,50
Acétyl flexine (300 mg)	94,01	16,21	16,99	95,07	26,07	30,96

L'élévation du rapport $\frac{CA.U.}{C_{créat.}} \times 100$

est de 89 % à la première heure,
de 180 % à la deuxième heure.

II : Etude des variations de l'uraturie :

Elle a été pratiquée chez 7 sujets non goutteux qui avaient préalablement subi des épreuves au Placebo (cf. étude du Probenecid).

N°	NOM	URATURIES $7^h - 9^h$	$9^h - 11^h$	$11^h - 13^h$
1	OUT	77,45	84,76	82,46
2	BUT	165,26	131,39	139,70
3	PAG	110,54	125,41	56,95
4	POR	71,89	62,45	59,90
5	FOR	39,80	53,47	47,21
6	PIE	56,95	104,70	32,40
7	VEL	124,66	123,49	53,38

	1er échant.	2e échant.	3e échant.	TOTAL
Placebo	42	47	39	128 mg
Acétyl flexine (300 mg)	92	98	67	257 mg

L'élévation de l'uraturie est de 100 %, elle est légèrement supérieure à celle observée avec la Zoxazolamine. Sa répartition est plus étalée, et plus également distribuée dans les deux premiers échantillons voisine de celle du Probenecid. Elle est maxima entre la 2e et la 4e h.

III : Variations de l'uricémie :

l'étude comporte 22 expérimentations faites chez 18 malades

1) Variations globales :

L'uricémie a été abaissée dans tous les cas:

- 6 malades, soit 33 % ont atteint l'uricémie de sécurité, 4 d'entre eux (22 %) ont eu une uricémie normale,
- chez 7 malades, la baisse de l'uricémie a été faible, peut-être en raison de l'emploi de doses peu élevées (*). Parmi ces derniers, il faut signaler: une insuffisance rénale (n° 5) qui résistait au Probenecid, et un cas qui avait également résisté à la Zoxazolamine (n° 6); un autre, enfin, qui avait faiblement réagi au Probenecid.

Par contre, deux malades (25 et 39) ont eu une meilleure réponse avec la Zoxazolamine qu'avec le dérivé acétylé.

URICEMIES	Avant traitement		Pendant traitement	
	Nb cas	%	Nb cas	%
sup. à 100 mg ‰	6	33,5 %	0	
de 81 à 100 "	10	55,5	7	39 %
de 71 à 80 "	1	5,5	5	28 %
de 61 à 70 "	1	5,5	2	11 %
de 0 à 60 "	0		4	22 %

2) Variations en fonction des doses :

DOSE	Nb mal.	URICEMIES MOYENNES Avant	Pendant	% Baisse
150 mg	5	94	80	15 %
300 mg	15	96	71	26 %

Les doses de 150 mg/jour ont toujours été insuffisantes,

Avec 300 mg/jour, la chute de l'uricémie est en moyenne de 26 %.

Chez le sujet n° 32, la Phénylbutazone renforce l'action de l'acétyl flexine.

(*) Bien que des essais de toxicité pratiqués chez l'animal aient été satisfaisants même en cas d'expérimentations prolongées, nous n'avons pas dépassé une posologie de 300 mg/jour.

		Dose	Durée	uricémie			uraturie		Cep		
N°	NOM	g	j	av	pdt	apr	avt	pdt	avt	pdt	
5	BEA	300	15	112	100						
6	BEL	300	20	98	96	110					
7	BEN	300	30	110	80	112	sans colchicine				
11	CAU	150	13	105	84	75					
		150	11		85						
14	CLE	300	75	70	47	64					
		300	75	67	53	56					
15	CLA	300	80	83	78			0,42		5,54	
22	DRA	300	80	112	81		sans colchicine				
25	FIA	300	80	88	85						
26	GOU	150	30	88	73	100					
32	HOS	300	7	85	40		0,44	0,47	5,71	10,21	+ Buta 1g à 250 mg
		300	10		49			0,49		10	sans Buta
		300	25		50	112		0,41		8,48	+ Buta 100 mg
35	LEM	300	45	82	25	70	dosage fait en dehors de notre laboratoire.				
37	MAR	300	50	110	78						
39	MEH	150	30	95	85			0,45		5,3	
41	MOH	300	75	80	67		pas de colchicine				
50	POI	300	45	93	69						
51	SEG	300	15	87	45	110	0,46	0,71	5,44	14,71	+ Buta 100 mg 1j/2
											pas de colchicine
58	VIG	150	20	98	76						
9	BUR	300	20	100	91	120					

IV : Variations du coefficient d'épuration plasmatique :

Huit observations métaboliques ont été pratiquées chez quatre malades, avec une posologie de 300 mg.

Le C_{ep} est multiplié par 2 chez les sujets ayant présenté une réponse uricosurique .

V : Conclusion :

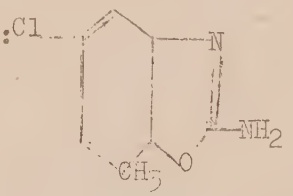
Le dérivé acétylé de la Zoxazolamine présente une puissance uricosurique voisine de celle de cette dernière. L'action sur la clearance est moins spectaculaire dans les premières heures, mais son activité est plus étalée dans le temps et l'uraturie provoquée au bout de 6 heures est similaire.

L'action sur l'uricémie est pratiquement identique à celle de la Zoxazolamine, à doses équivalentes (3 % plus faible), et à celle de 1 g de Probenecid.

L'étalement de son activité permet théoriquement d'éviter au maximum les précipitations lithiasiques.

Deux autres dérivés ont été synthétisés par la même équipe:

LE METHYL AMINO CHLOROBENZOXAZOL :



Ce corps est peu actif comme en témoignent les épreuves de clearance chez douze sujets non goutteux. L'élévation du rapport $C_{créat.} / C_{urate} \times 100$ est faible (50 %) et nous n'avons pas jugé utile d'en poursuivre l'expérimentation clinique.

	Heure 1			Heure 2		
	C créat.	C A.U.	R	C créat.	C A.U.	R
Placebo	79,62	8,27	8,70	78,62	8,97	10,50
Méthyl amino chloro benzo-xazol	138,41	10,50	10,38	80,93	14,08	14;85

L'HYDROXYCHLOROBENZOXAZOL :

Ce corps n'est autre que la chlo oxazone, métabolite naturel de la Zoxazolamine, retrouvé dans les urines.

I : Action sur la clearance de l'acide urique :

Clearances de la créatinine et de l'acide urique après administration d'Hydroxychlorobenzoxazol (300 mg) chez 3 sujets non goutteux :

N°	NOM	Heure 1			Heure 2		
		Ccréat.	C A.U.	R	C créat.	C.A.U.	R
16	BAR	103,25	9,90	9,58	83,20	9,41	11,31
17	NUG	151,89	10,79	7,10	87,04	8,36	9,60
18	SAU	95,72	9,18	9,59	65,44	8,76	13,38

L'action est nulle par comparaison à l'épreuve du placebo :

	Heure 1			Heure 2		
	C créat.	C A.U.	R	C créat.	C A.U.	R
Placebo	160	14	7	128	12	10
Hydroxy chloro benzoxazol	117	10	9	79	9	11

II: Action uricosurique :

L'expérimentation clinique chez 3 goutteux a confirmé l'absence de propriétés uricosuriques de ce dérivé.

N°	NOM	Dose g	j	URICEMIE		URATURIE		C_{ep}	
				Avt	Pdt	Avt	Pdt	Avt	Pdt
7	BEN	1,25	2	100		0,44	0,54	2,14	4,86
		2	4		120		0,48		4,87
20	BEL	1	10	98	105				
		2	10		115				
22	DRA	1,25	6	83	78	0,48	0,52	5,73	6,97
		2	14		85		0,53		6,39

ACTIVITE URICOSURIQUE COMPAREE DU PROBENECID, DU SULFINPYRAZONE, DE LA ZOXAZOLAMINE, ET DE L'ACETYL AMINO CHLOROBENZOXAZOL (Acétyl Flexine)

I : Effets sur la clearance de l'acide urique :

Ces produits entraînent tous une augmentation importante de la $C_{A.U.}$ alors que la $C_{créatinine}$ n'est pratiquement pas modifiée.

Quelques variations dans le temps sont à signaler :

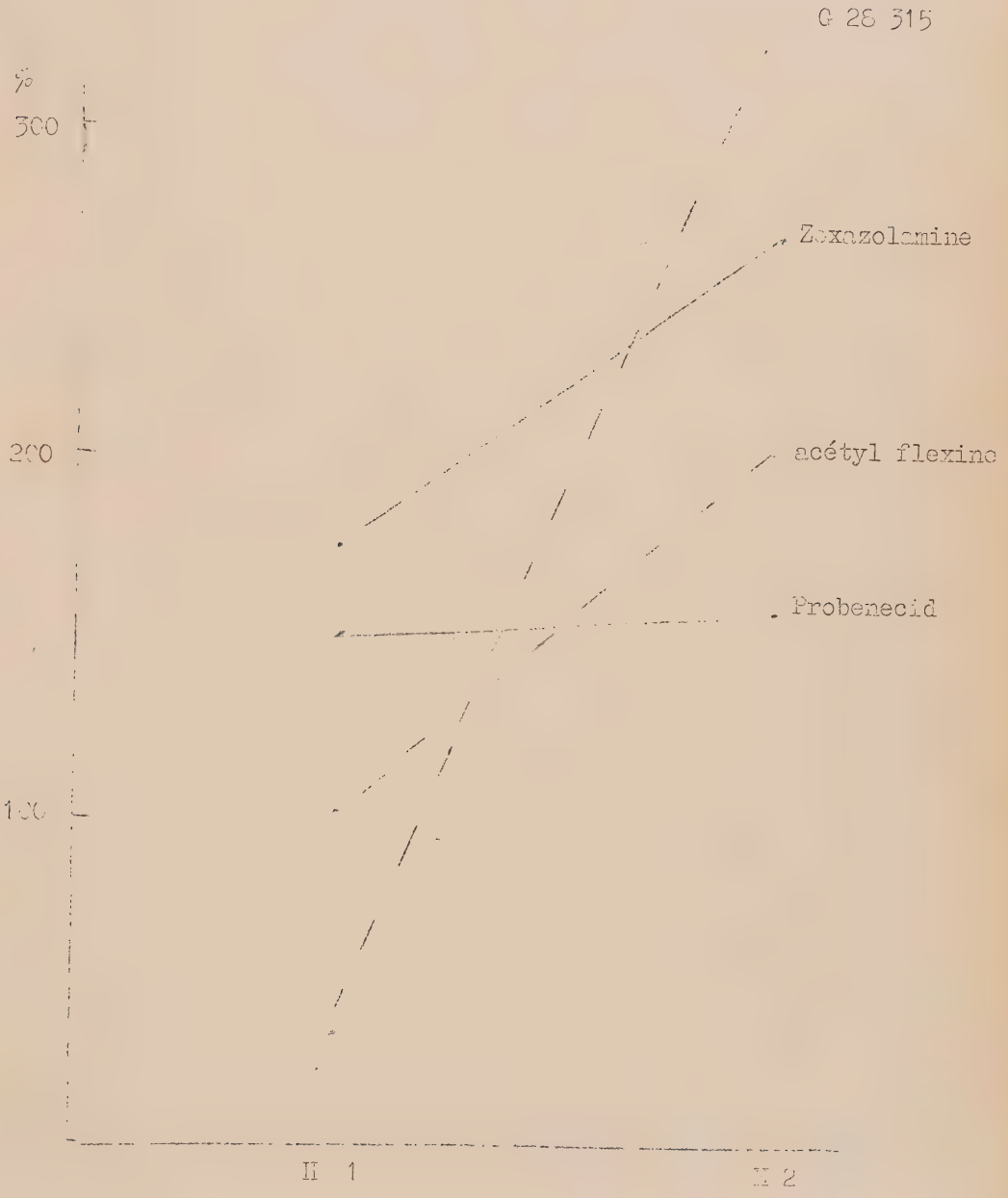
- à la 1ère heure: l'élévation la plus nette est celle provoquée par la Zoxazolamine; la moins importante, celle provoquée par le Sulfinpyrazone,
- à la 2e heure : c'est ce dernier qui possède l'activité la plus importante.

	Heure 1			Heure 2		
	Ccréat.	$C_{A.U.}$	Augment.	Ccréat	$C_{A.U.}$	Augment.
Placebo	105	8,29		95	9	
Probenecid	98	19,77	150 %	79	22,73	155 %
Sulfinpyrazone	85	13,57	30 %	74	29,84	230 %
Zoxazolamine	107	22,58	175 %	88	32,23	270 %
Acétyl flexine	94	16,21	100 %	95	26,01	190 %

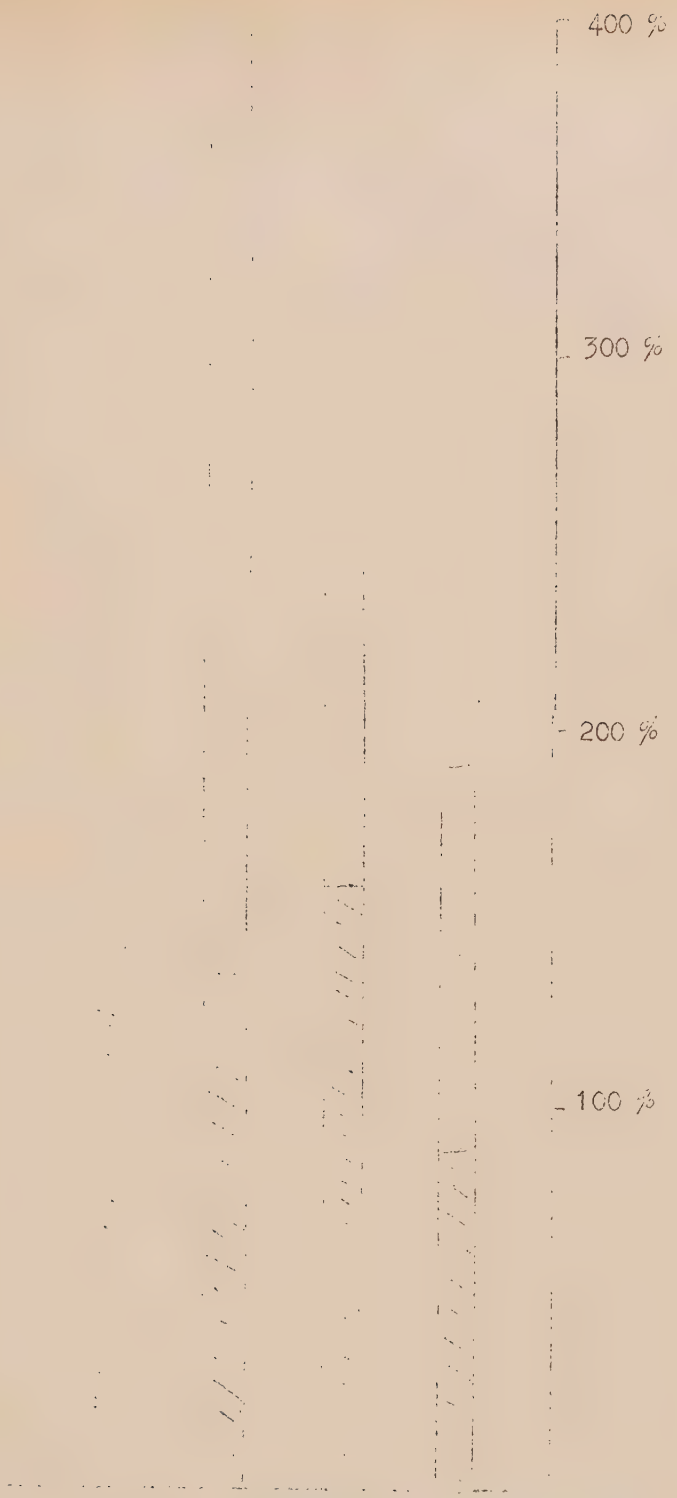
Ainsi l'action de la Zoxazolamine est la plus rapide, celles du Sulfin pyrazone et de l'acétyl flexine se manifestant surtout à la 2e heure.

Ces notions sont confirmées par l'étude des variations du rapport $C_{A.U.} / C_{créat.} \times 100$:

	Heure 1		Heure 2	
	R	Augment.	R	Augment.
Probenecid	19,5	126 %	25	158 %
Sulfinpyrazone	19	138 %	40	400 %
Zoxazolamine	22	158 %	32	250 %
Acétyl flexine	17	89 %	31	180 %



Variations des clearances de l'A.U. en % d'augmentation.



Variations du rapport $C_{A.U.} / C_{créat.}$ en % d'augmentation.

Heure 1 Heure 2

Ce tableau reflète la puissance de ces uricosuriques; celle de l'acétyl flexine et celle du Probenecid sont comparables; celles de la Zoxazolamine et du Sulfinpyrazone nettement plus importantes.

II : Variations de l'uraturie :

	0 - 2h	2h- 4h	4h- 6h	TOTAL
Placebo	42	47	39	128
Probenecid (500 mg)	90	78	89	257
Sulfinpyrazone (300 mg)	135	160	104	399
Zoxazolamine (300 mg)	108	73	66	247
Acétyl flexine (300 mg)	92	98	77	257

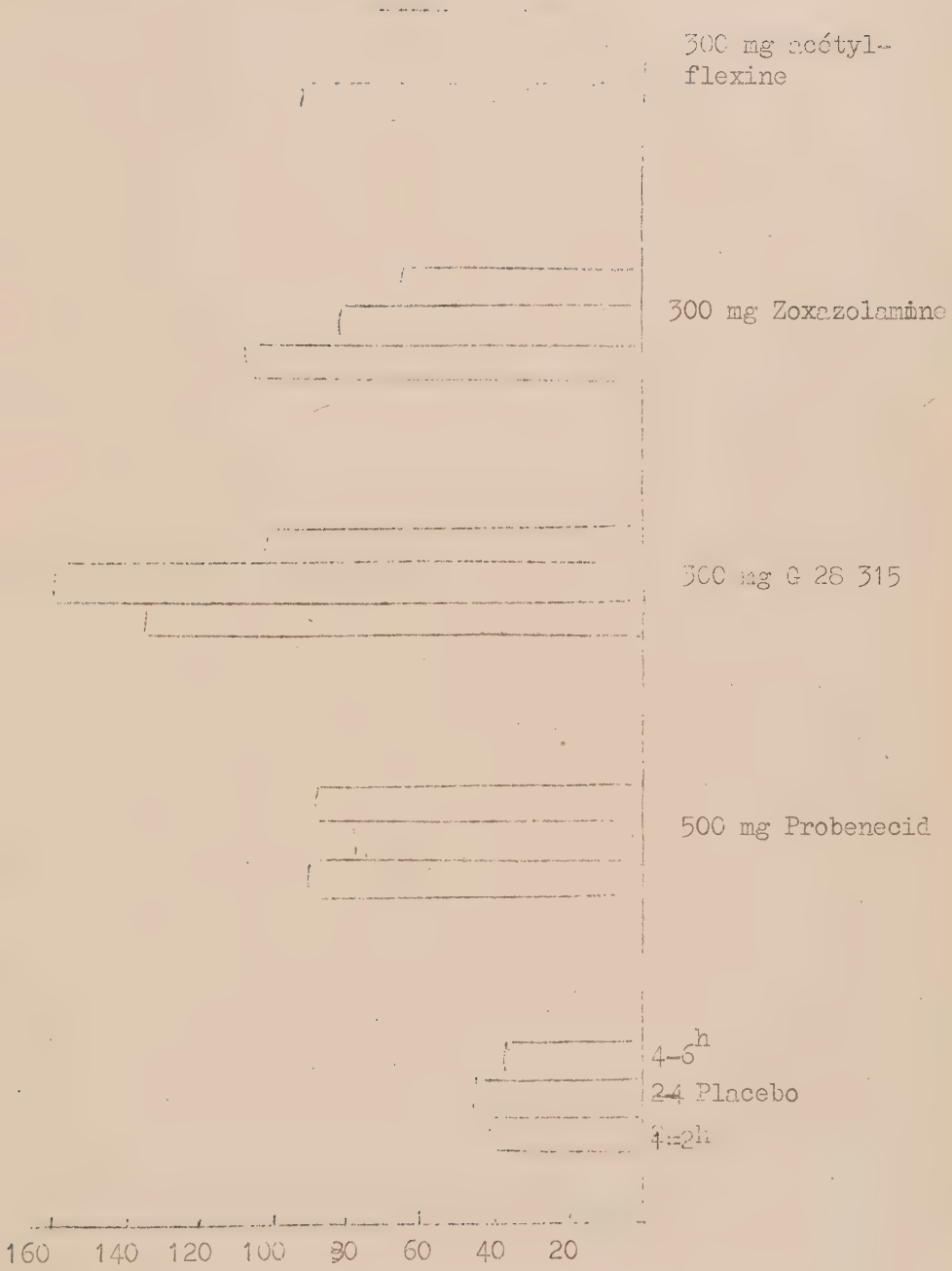
Au cours de l'épreuve de placebo, l'uraturie spontanée est de 128 mg en 6h; elle est également répartie dans les trois échantillons.

Tous les uricosuriques étudiés déterminent une élévation de l'uraturie nette dès la 1e heure et qui persiste encore à la 6e heure.

Le Probenecid, la Zoxazolamine et son dérivé acétylé provoquent une augmentation de l'uraturie identique et voisine de 100 % mais:

- l'action du Probenecid est uniformément répartie dans les 3 prélèvements,
- celle de l'acétyl flexine également, et tend à décroître de la 4e à la 6e heure,
- alors que l'action de la Zoxazolamine est maximum dans les 1ères heures et n'est plus que de 75 % dans le 3e échantillon.

L'action du Sulfinpyrazone est de 50 % supérieure aux précédents. Cette étude corrige certaines impressions trompeuses fournies par l'examen des clearances: ainsi l'uraturie provoquée par la Zoxazolamine apparaît légèrement inférieure à celle de son dérivé acétylé alors que son efficacité sur la clearance semblait nettement prépondérante; cette divergence traduit la précocité d'action tandis que l'acétyl flexine a une activité plus lente et plus soutenue.



Uraturies fractionnées 2 heures, 4 h, et 6 h après administration de Placebo et d'uricosuriques.

III : Variations de l'uricémie :

1) Etude comparative générale :

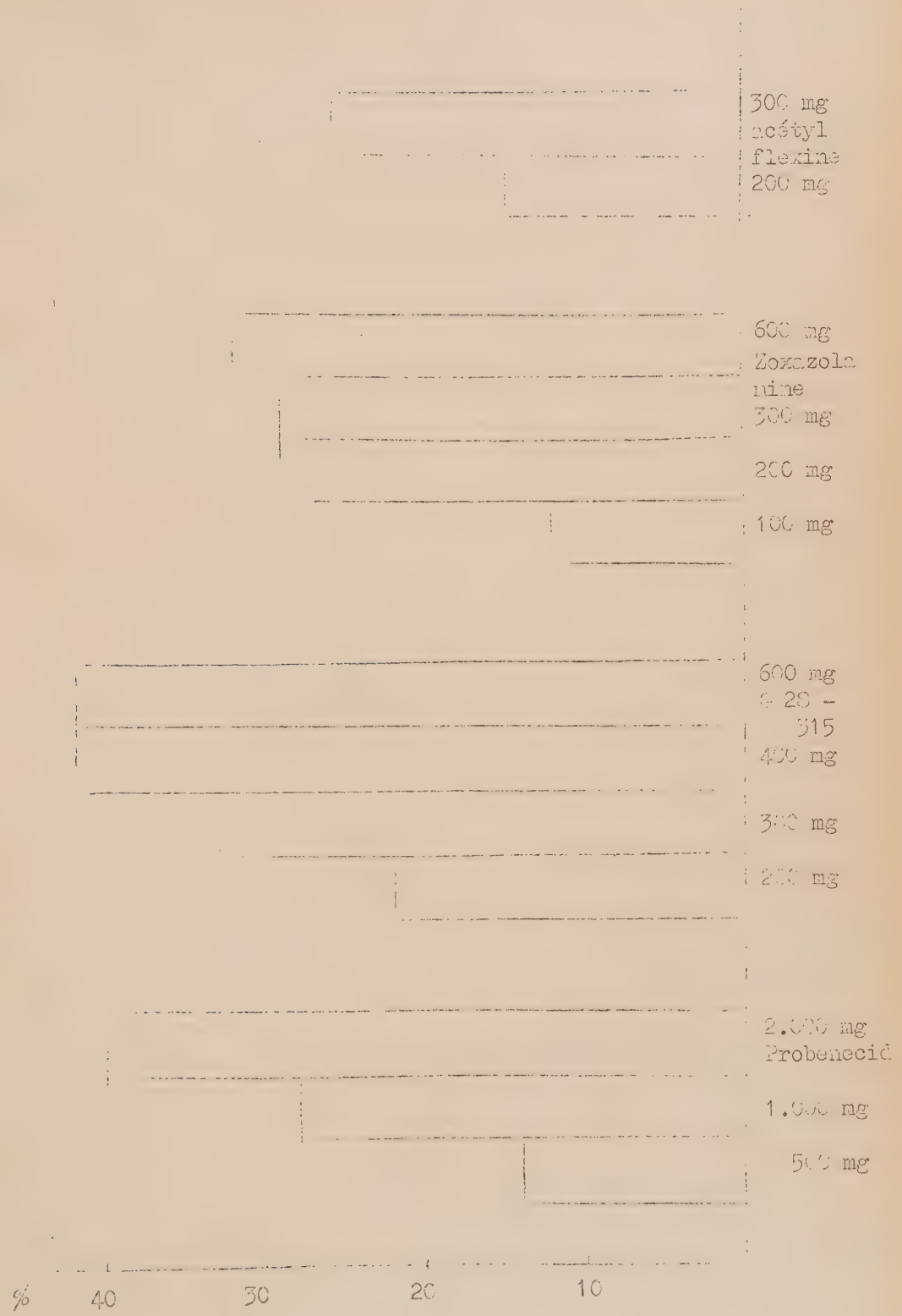
Tous les uricosuriques utilisés ont permis d'obtenir une baisse de l'uricémie dans la quasi totalité des cas: les échecs ... complets sont exceptionnels et ont été analysés en cours d'étude: 2 insuffisances rénales, dont l'une fut sensible au Sulfinpyrazone une lithiase et un malade qui s'est avéré résistant à la Zoxazolamine et sensible au Probenecid et au Sulfinpyrazone.

Les réponses médiocres avec baisse insuffisante de l'uricémie ne dépassent pas 22 % des cas avec les 3 premiers produits, encore certains malades, pour des raisons diverses (lithiase) n'ont - ils reçu que de faibles doses. Ainsi s'explique le pourcentage plus élevé des réponses incomplètes avec l'acétyl flexine qui n'a jamais été prescrit à plus de 300 mg/jour.

	Echecs	Baisse insuffisante Nb	Baisse insuffisante %	Uricémie de sécurité
Probenecid	3	2	7 %	69 %
Sulfinpyrazone	1	0		87 %
Zoxazolamine	1	4	22 %	61,5 %
Acétyl flexine	0	7	39 %	33 %

Pour les mêmes raisons, le pourcentage de l'uricémie de sécurité atteint avec ce dernier agent n'est que de 33 %. Avec les trois autres, l'uricémie de sécurité est obtenue dans plus de 60 % des cas. Il faut signaler la nette supériorité du Sulfinpyrazone qui peut être attribuée à sa grande puissance urisosurique et aussi au plus grand étalement de posologies utilisées avec le produit.

L'étude des variations de l'uricémie en fonction des doses permet une comparaison plus précise des activités respectives de ces quatre urico-éliminateurs: en sachant que toutes les posologies n'ont pas été administrées à tous les malades, les plus élevées étant souvent réservées aux plus résistants, ce qui ôte toute valeur statistique à ces résultats, en particulier ceux de la dernière colonne : (cf. tableau page suivante)



Variations de l'uricémie (en % d'abaissement), sous l'influence de quatre uricosuriques à doses variées.

	DOSES	Baisse de l'uricémie en %	Uricémie de sécurité %
PROBENECID	0,5	14	30
	1	28	78
	2	40	100
G 28 315	200	22	54
	300	33	67
	400	42	90
	600	42	67
ZOXAZOLAMINE	100	12	0
	200	29	50
	300	29	50
	600	32	50
	900	50	100 (1 cas)
ACETYL FLEXINE	150	15	0
	300	26	40

Ce tableau permet, avec les quelques réserves ci-dessus, de noter des équivalences de doses provoquant un abaissement de l'uricémie sensiblement identique , et l'amenant aux alentours des taux de sécurité:

1 g de Probenecid = 200 mg de Sulfinpyrazone
= 300 mg d'acétyl flexine,
= 300 mg de Zoxazolamine.

2 g de Probenecid = 400 mg de Sulfinpyrazone,
= 600 à 900 mg de Zoxazolamine.

Ces comparaisons approximatives se sont trouvées confirmées par l'étude comparative des uricosuriques expérimentés successivement chez les mêmes malades, le Probenecid étant pris comme base de référence.

2) Etude comparative chez des goutteux soumis à plusieurs uricosuriques :

A/ Activités comparées du Probenecid et du Sulfinpyrazone:

17 goutteux ont reçu successivement ces deux produits (n° 5, 7, 10, 12, 14, 17, 19, 20, 28, 30, 33, 34, 35, 42, 49, 53).

11 d'entre eux ont reçu des doses assez étalées pour permettre des comparaisons individuelles :

- chez le n° 53, les 2 uricosuriques furent inactifs
- chez le n° 5, inaction du Probenecid et activité modérée du G 28 315. Ces deux malades présentaient une insuffisance rénale.

Les 2 uricosuriques ont été actifs chez les autres malades avec les équivalences suivantes :

Sulfinpyrazone 200 mg = Probenecid : 0,5 g , 1 cas (10)
" " = " 1 g, 4 cas (n° 7,12,30,35)
" 300 mg = " 1 g, 1 cas (n° 19)
" 400 mg = " 1 g, 3 cas (n° 14,34,42)

La comparaison des moyennes des uricémies observées chez les 17 malades confirme ces observations

TRAITEMENT	DOSES	URICEMIES
Placebo		100
Probenecid	0,5 g	80
	1 g	70
	2 g	45
G 28 315	200 mg	71
	300 mg	54
	400 mg	53

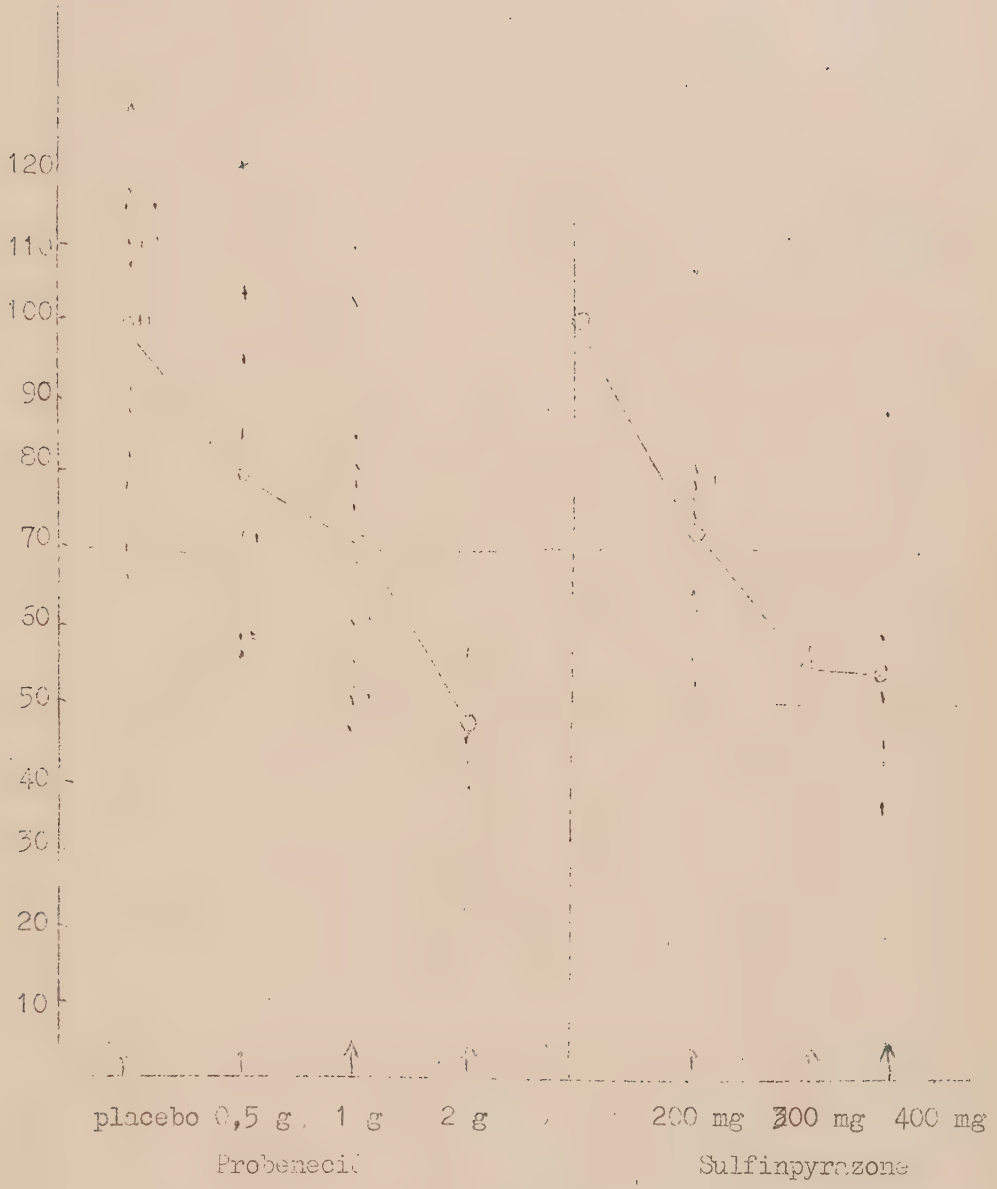
Conclusion :
200 mg de Sulfinpyrazone ont une activité sensiblement égale à 1 g de Probenecid.

B/ Activités comparées du Probenecid et de la Zoxazolamine :

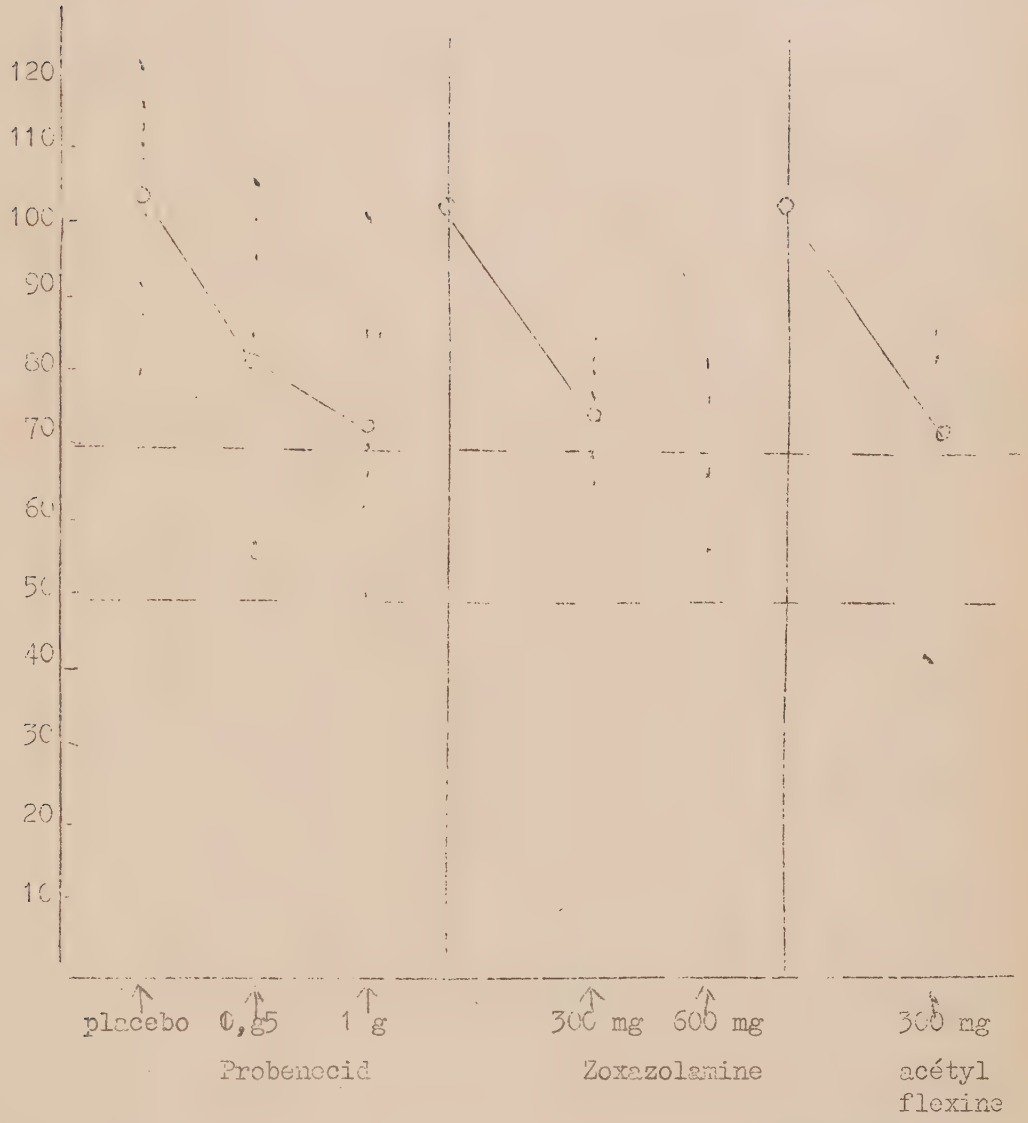
Ces deux corps ont été administrés chez 9 malades (n° 2, 10, 14, 19, 25, 28, 29, 37, 42).

Six d'entre eux , soumis à plusieurs posologies successives, se sont prêtés à des comparaisons individuelles.

Zoxazolamine : 300 mg = Probenecid : 0,5 g - 2 cas (n° 14, 28)
" " = " 1 g - 3 cas (n° 19,25,42)
" 600 mg = " 1 g - 2 cas (37, 42)



Activité comparée du Probenecid et du Sulfinpyrazone chez dix-sept goutteux.



Activités comparées du Probenecid et des amino chloro benzoxazol chez dix malades

La comparaison des moyennes d'uricémie confirme ces observations :

Traitement	Doses	Uricémies
Placebo		103
Probenecid	0,5 g	82
	1	74
	2	56
Zoxazolamine	300 mg	76
	600 mg	73

Conclusion :
300 mg de Zoxazolamine ont une activité comparable à 1 g de Probenecid.

C/ Activités comparées du Probenecid et de l'acétyl flexine

Elles ont été étudiées chez quatre malades,(n° 9, 14, 25, 37). Chez deux d'entre eux (n° 14, 25) 300 mg d'ácétyl flexine ont une activité comparable à 1 g de Probenecid.

La moyenne des uricémies sous 300 mg d'acétyl flexine est de 74,75 ce qui confirme cette équivalence.

D/ Activités comparées de la Zoxazolamine et de son dérivé salicylé :

Elles ont été étudiées chez 6 malades.
300 mg d'acétyl flexine ont eu une activité :

- égale à 300 mg de Zoxazolamine dans 3 cas (n° 6, 37, 80)
- inférieure dans 2 cas (n° 22, 25)
- supérieure dans 1 cas (n° 14)

	Doses	Uricémies moyennes
Placebo		95
Zoxazolamine	300 mg	74
	600 mg	64
Acétyl flexine	300 mg	76

Ces deux drogues ont une activité comparable.

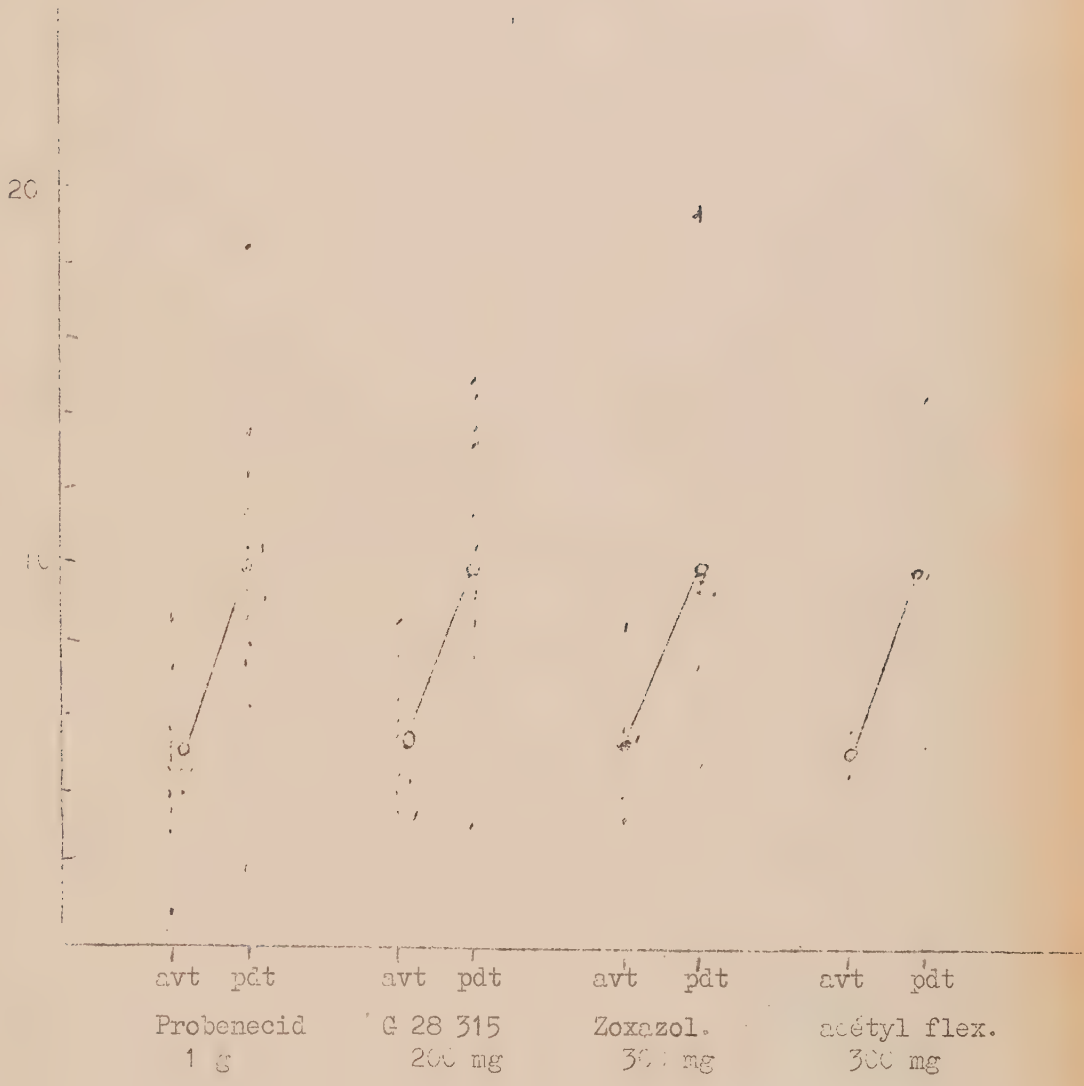
IV : Variations du C_{ep} :

L'élévation moyenne du C_{ep} sous l'influence des uricosuriques est de 80 à 150 %. Nous avons vu que les variations individuelles peuvent être beaucoup plus fortes , de l'ordre de 300 %.

	C_{ep} moyen	% de hausse
Placebo	5,5	
Probenecid	12,2	114
G 28 315	14	150
Zoxazolamine	10	82
Acétyl flexine	10	82

L'étude de ces variations aux doses d'équivalences définies précédemment, les confirment exactement : ces doses déterminent la même élévation du C_{ep} .

		C_{ep}
Probenecid	1 g	10
G 28 315	200 mg.....	10
Zoxazolamine	300 mg	10
Acétyl flexine	300 mg	10



Variations du C_{ep}

U T I L I S A T I O N C L I N I Q U E

des U R I C O E L I M I N A T E U R S

Quatre uricosuriques puissants et bien tolérés sont actuellement à la disposition du thérapeute. Les études particulières et comparatives ont permis de mesurer leurs activités respectives; leurs indications et leur utilisation pratique méritent d'être précisées.

INDICATIONS : (*)

1) Ce sont indiscutablement toutes les gouttes chroniques tophacées ou polyarthropathiques. Tous les auteurs sont d'accord pour considérer que l'existence de dépôts uratiques dans l'organisme constitue une indication formelle de la thérapeutique uricosurique à condition d'instituer le traitement à distance d'un épisode articulaire aigu. En effet, de petits accès articulaires mal résolus risquent de s'exacerber à la mise en route du traitement.

2) Une indication plus discutée est celle des hyperuricémies avec accès articulaires et sans dépôts uratiques.

A/ Certains auteurs (BARTELS 12) en raison de l'innocuité de ces drogues conseillent leur utilisation à titre prophylactique dans toutes les gouttes diagnostiquées.

B/ GUTMAN (98) fait cependant remarquer que plus de la moitié des goutteux (61 %) n'évoluent jamais vers la formation de dépôts uratiques et qu'une telle attitude serait responsable de nombreux traitements inutiles avec les sujétions qu'ils entraînent, la surveillance qu'ils exigent, et les quelques risques qu'ils peuvent présenter.

(*) Nous n'aborderons pas les indications que peuvent trouver les uricosuriques dans les hyperuricémies secondaires aux maladies du sang, à la toxémie gravidique, aux insuffisances rénales de l'adulte et de l'enfant, et à certains traitements prolongés par les diurétiques (Chlorothiazide) et certains hypotenseurs, pour nous limiter strictement au cadre de la goutte primitive.

C/ Il est toutefois difficile de préciser avec objectivité l'évolution d'une goutte vers la constitution de dépôts uratiques, c'est-à-dire le moment du retours à la thérapeutique uricosurique. L'idéal serait de pouvoir déceler par des examens isotopiques répétés le moment où la balance des urates devient négative. En l'impossibilité pratique de telles recherches, plusieurs attitudes peuvent être adoptées :

- soit attendre l'apparition de signes cliniques ou radiologiques de surcharge uratique : petits tophus, ou raideur articulaire, parfois plus précoce,
- soit instituer le traitement avant l'apparition de ces manifestations lorsque l'association d'une uricémie élevée et d'une uraturie normale ou peu augmentée, laisse prévoir une rétention uratique importante.
- d'autres conseillent, plus simplement, de traiter systématiquement toutes les uricémies supérieures à 80 mg ‰ (SEEGMILLER, 172) Il est de fait exceptionnel qu'une uricémie constamment inférieure à ce taux entraîne des dépôts uratiques.

3) L'indication pourra également être plus précoce en présence d'accès articulaires aigus, fréquents, et résistants aux doses de Colchicine maxima tolérables. La recrudescence des crises pourrait d'ailleurs précéder l'apparition des dépôts et constituer un signe d'alarme (172)

CONTRE INDICATIONS :

La principale contre-indication est l'insuffisance rénale importante avec hyperazotémie. Une insuffisance rénale modérée n'est pas une contre-indication (cf. Chap. III), mais impose une posologie plus faible et encore plus progressive qu'à l'ordinaire.

La lithiase rénale n'est pas une contre-indication si les mesures prophylactiques (décrites au chap. III) sont prises.

Les malades présentant des antécédents allergiques devront toujours être traités avec une particulière prudence: en commençant avec des doses faibles et en changeant d'uricosurique au moindre signe d'intolérance.

Les sujets présentant des antécédents digestifs devront éviter les dérivés de la Phénylbutazone, mais il ne s'agit pas d'une contre-indication, certains ulcéreux ayant supporté le Sulfinpyrazone sans dommage.

Les mêmes remarques s'appliquent aux malades ayant une formule sanguine anormale.

POSOLOGIE :

1) Au début du traitement : elle doit être progressivement croissante : pour prévenir les risques de lithiqse, et pour apprécier les sensibilités individuelles, certains sujets étant équilibrés avec des doses faibles; il serait inutile et dangereux d'augmenter la posologie lorque l'uricémie de sécurité est atteinte. C'est pourquoi des contrôles de l'uricémie doivent être effectués à chaque augmentation de doses pour évaluer la posologie minima utile qui est en général atteinte en 2 à 3 semaines.

2) Au cours du traitement :

- la posologie doit être adaptée à l'évolution de de l'affection: les grandes variations de l'uraturie au cours de ces traitements ne doivent pas être méconnues (117) Des contrôles de l'élimination urinaire des 24 h s'imposent régulièrement assez fréquemment pour éviter les surdosages.

- Ce n'est qu'avec ces précautions que pourra être adoptée une posologie propre à chaque cas particulier qui devra tenir compte : de l'importance des dépôts uratiques, du régime alimentaire, du degrè d'atteinte rénale, et de la tolérance de la médication.

- Des contrôles réguliers de l'hématogramme, des fonctions rénales et éventuellement hépatiques permettront de déceler précocement les intolérances éventuelles.

3) Durée du traitement :

Il est, en prinicpe permanent. Toutefois, il est normal d'observer, chez certains sujets, une baisse de la réponse uraturique lorsque les dépôts ont été complètement résorbés. A ce stade, qui ne survient, en général, qu'après plusieurs années, le traitement devient prophylactique: les posologies peuvent être diminuées et même devenir intermittentes.

TRAITEMENTS ASSOCIES :

Nous ne reviendrons pas sur la nécessité constante d'associer :

- La Colchicine, soit, durant toute la cure, soit seulement pendant les premiers mois,
- la cure de diurèse (cf. chap. III),
- l'alcalinisation des urines : bien que certains ne l'utilisent pas systématiquement, la réservant aux lithiasiques avérés (189, 98), et que d'autres nient son efficacité.
- le régime : devra être adapté à chaque cas particulier :

a) au point de vue qualitatif : tous les auteurs conseillent la suppression des aliments manifestement purinogènes (ris de veau, triperie, anchois, sardines, saumon, porc, etc...)

b) la restriction quantitative : a donné lieu à de multiples controverses. Nous avons adopté une attitude assez éclectique (56):

. restriction protidique à 60 - 70 g /jour comme le conseille GUTMAN (96),

. apport calorique de 1800 à 2000 calories en moyenne, adapté aux activités du malade, qui ne devra pas entraîner une chute pondérale chez un sujet de corpulence normale,

. prescription 1 ou 2 fois par quinzaine d'une journée de régime totalement apurinique.

c) ce régime est, en principe, institué en même temps que le traitement uricosurique; lorsque la posologie optima est déterminée, une augmentation de la ration protidique peut être tentée, si elle est compatible avec le maintien d'une uricémie normale (62)

d) ces mesures diététiques prennent toute leur importance en cas d'insuffisance rénale (189).

LE CHOIX DE L'URICOSURIQUE :

Les études précédentes ont montré l'existence de variations individuelles: certains malades sont sensibles à un uricosurique et résistants aux autres; d'autres ne manifestent une intolérance qu'avec certains produits, d'où un empirisme relatif dans le choix de la médication et nous ne pouvons qu'exposer quelques règles générales :

1) Le Probenecid reste l'uricosurique de pratique courante : son maniement est le mieux connu, sa tolérance établie par la plus longue expérience. En cas d'intolérance, il pourra être utilement remplacé par l'acétyl chloro amino benzoxazol qui présente une activité identique et aussi bien répartie dans le nycthémère. Ces deux médicaments sont utilisés de préférence, s'il y a lithiase urique.

2) En cas d'échec avec l'un ou l'autre de ces agents, la Zoxazolamine ou le Sulfinpyrazone pourront être utilisés en sachant que leur puissance est plus importante, leur action plus brutale (surtout celle de la Zoxazolamine) et les risques de précipitation uratique plus grands. Les bloquages rénaux signalés au cours des débâcles uratiques qui accompagnent les traitements des leucémies, soulignent la réalité de ce danger (172).

Ces deux uricosuriques sont souvent utilisés d'emblée dans les gouttes multitophacées sévères et hyperuraturiques.

3) Chez les sujets résistants au Benemid en raiosn d'une insuffisance rénale, plusieurs uricosuriques doivent parfois être essayés alternativement. L'on sait que le Sulfinpyrazone est souvent actif et que le Salicylate peut être parfois seul efficace.

4) Enfin certains autres urico-éliminateurs ont des indications temporaires et occasionnelles :

- Salicylate ou Phenylbutazone lors de poussées arthropathiques douloureuses,
- Phénylbutazone ou ACTH en cas de crise aiguë colchicino-résistante,
- Anticoagulants lorsque s'associent des manifestations cardiovasculaires de type thrombo-embolique

5) L'alternance des uricosuriques chez un même sujet est d'ailleurs théoriquement souhaitable. Leur action porte vraisemblablement sur des processus enzymatiques différents, et il semble logique d'espérer que le changement de médications peut diminuer les risques d'une action toxique à long terme sur le parenchyme rénal dans la mesure où elle existe.

INCOMPATIBILITES :

Elles concernent le Salicylate et ont été analysés lors de son étude. Le Salicylate neutralise l'action de tous les autres uricosuriques (Probenecid, Sulfinpyrazone, Chlorobenzoxazols).

Cette incompatibilité est très importante avec la Phénylbutazone et ses dérivés, nous en avons relevé plusieurs exemples, moins importante avec la Zoxazolamine et une augmentation des doses peut la compenser (172)

Ces incompatibilités présentent de réels inconvénients chez des malades atteints d'arthropathies douloureuses ou autres manifestations rhumatismales, qui se passent difficilement de l'acide acétyl salicylique, comme notre malade n° 55 atteint de coxarthrose.

KERSLEY (110) a expérimenté un autre antalgique , le paracétamol, (N acétyl p amino phénol) chez 4 goutteux traités par le Sulfinpyrazone l'uraturie n'a été que très faiblement(de 770 à 756 mg/24 h), abaissée.

ASSOCIATIONS :

L'association d'uricosuriques a été peu utilisée et mériterait une étude statistique systématique.

L'intérêt de l'association Sulfinpyrazone - Longacid n'a pas encore été prouvée (cf. Longacid)

L'association Sulfinpyrazone (200 mg) - Zoxazolamine (200 mg) a un pouvoir uricosurique considérable nettement supérieur à celui de ces agents administrés isolément (SEEGMILLER 172) . Certes, de telles uraturies sont rarement nécessaires, mais elles peuvent être très intéressantes dans certains cas de gouttes sévères avec insuffisance rénale résistant aux différents urico-éliminateurs employés seuls.

Activité antagoniste ou complémentaire des uricosuriques (d'après SEEGMILLER) :

URICOSURIQUES :	Dose /j en g	URATURIE mg/24 h (*)	
Sulfinpyrazone	0,80	282	539
Zoxazolamine	0,75	353	
Probenecid	3	576	897
Zoxazolamine	0,75	729	
Probenecid	3	673	114
Salicylate Na	6	909	
Salicylate	6	281	30
Sulfinpyrazone	0,6	527	
Zoxazolamine	1,5	1195	740
Salicylate	1,8	632	

(*) les premiers chiffres représentent le traitement simple, la seconde colonne, le traitement associé.

C O N C L U S I O N

Notre étude s'est attachée à établir une comparaison entre l'activité des principaux agents uricosuriques actuellement utilisables: Probenecid, Sulfinpyrazone, Zoxazolamine, et un nouveau corps dérivé par acétylation de la Zoxazolamine. Les variations de la Clearance de l'A.U. et de l'uraturie dans les heures qui suivent leur administration, les modifications de l'uricémie et du coefficient d'épuration plasmatique au cours des cures plus prolongées, ont permis d'établir une certaine équivalence de l'efficacité de ces quatre produits aux doses quotidiennes suivantes : Probenecid 1g; Sulfinpyrazone,200 mg; Zoxazolamine, 300 mg; dérivé acétylé, 300 mg. Plusieurs différences dans leurs modalités d'action ont été relevées, en particulier l'action rapide et brutale de la Zoxazolamine; l'action intense mais tardive du Sulfinpyrazone; plus soutenue du dérivé acétylé et du Probenecid.

Le maniement éclectique de différents agents et éventuellement leur association a permis d'élargir considérablement leur emploi et de supprimer pratiquement les échecs thérapeutiques.

Par contre, le bénéfice de ces médications urico-éliminatrices ne saurait être exploité au maximum qu'au prix de certaines exigences.

Exigences pour le thérapeute, qui, s'écartant des prescriptions standard devra choisir l'uricosurique le plus adapté à chaque étape de la maladie, modifier la posologie en fonction des réponses individuelles et de la gravité clinique, prescrire un régime approprié au point de vue qualitatif et quantitatif à chaque cas particulier.

Exigences également, pour le malade, qui devra en général, se soumettre à une hospitalisation de plusieurs semaines en service spécialisé afin d'assurer, à l'aide d'un bilan métabolique précis, la mise en route du traitement; qui devra aussi comprendre la nécessité d'une thérapeutique continue, poursuivie avec persévérance.

Vu :
Le président de Thèse

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

Vu :
Le doyen de la
Faculté de Médecine
de Paris

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABRAMI, P., LICHTWITZ, A., - Le rein des goutteux. - Congrès Vittel, 1935, 85-102, Colomm Ed., Argenteuil.

2 - ACHARD, C., LEVY, J., MARINOWSKI, Z., - Sur l'acide urique ultra-filtrable., C.R. Soc. Biol., 1932, 111, 366.

3 - ADLERSBERG, D., GRISHAM, E., SOBOTKA, H., - Uric acid partition in gout and in hepatic diseases., Arch. Int. Med., 1942, 70, 101-120.

4 - AMOLS, W., - Clinical experience with a new muscle relaxant: Zoxazolamine; preliminary report., J.Am.Med.Ass., 1956, 160, 742-745.

5 - AQUILINA, J.T., MAGNIHAN, J.W., BISSEL, G.W., TALBOTT, J.H., Gout in sickle cell anemia., Arch.Int.Amer.Rhum., 1958; 1-4.

6 - ARDAILLOU, R., SLAMA, R., RICHET, G., BERNARD, Jean, - Uricémie et excrétion urinaire de l'acide urique au cours des leucoses aiguës., Rev.Fr.Et.Clin. et Biol., 1960, 5, 6

7 - ATSMAN, A., VRIES, A.de, LAZEBNIK, J., SALINGER,H., - Dissolution of renal uric acid stones by oral alkalinisation and large fluid intakes in patients suffering from gout., A.J.M., 1959, 27, 167-171.

8 - AUQUIER, L., - L'élimination rénale de l'acide urique à l'état normal et dans certains états pathologiques., Thèse Méd. Paris, 1948 .

9 - BARCELO, P., PUIGMUSET, P., SANS SOLA, L., - L'epatocatalasi nuovo trattamento della gotta., Rheumatismo, 1960, 12, 181.

10 - BARTELS, E.C., - Gout now amenable to control., Ann.Int?Med., 1955, 42, 7-10.

11 - BARTELS, E.C., - Treatment of gout., Metab., 1957, 6, 297-307.

12 - BARTELS, E.C., MATASSIAN, G.J., - Six years follow on Probenecid therapy., - Arth. Rhum., 1959, 2, 193

13 - BAUER, W., KLEMPERER, F., - Treatment of gout., -New Engl.J.Med., 1954, 231, 681-685.

14 - BAUER, W., SINGH, H.N., - Management of gout., -New Engl.J.Med., 1957, 256, 171-176, 214-219.

15 - BENN, F., KORSLEY, G.D., - Ultrafiltration of plasma uric acid, J.Clin.Path., 1951, 4, 366.

16 - BERLINER, R.W., HILTON, J.G., YU, T.F., KENNEDY, T.J., - The renal mechanism for urate excretion in man., -J.Clin. Invest., 1950, 29, 396-401.

17 - BENEDICT, J.P., FORSCHAM, P.M., STETTEN, de W., - The metabolisme of uric acid in the normal and gouty man studied with the aid of isotopic uric acid., -J.Biol.Chem., 1949, 181-183

18 - BENEDICT, J.P., FORSCHAM, P.M., ROCHE, M., SOLOWAY, S., STETTEN, D., - The effect of salicylate and adrenocortrophic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout, J.Clin.Invest., 1950, 29, 1104-1111.

19 - BENEDICT, J.P., ROCHE, M., YU, T.F., BIEN, E.J., GUTMAN, A.B., STETTEN, D., - Incorporation of glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout., J.Clin.Invest., 1953, 32, 775-777.

20 - BERGER, L., YU, T.F., GUTMAN, A.B., - Effect of drug that alter uric acid excretion in man, or uric acid clearance in the chicken.., Am.J.Physiol., 1960, 3, 575-580.

21 - BERGLUND, H., FRISK, A.R., -Uric acid eliminator in man., - Acta Med.Scand., 1935, 86-233.

22 - BERNSTEIN, A., BRONSKY, P., DUBIN, A., - Successful treatment of recurrent uric acid renal calcul with Benemid., Ann.Int.Med., 1958, 49, 203-206.

23 - BEYER, K.H., RUSSO, H.F., TILLSSON, E.K., MILLER, A.K., VERWEY, W.F., GASS, S.R., - Benemid, p-(di-n-propylsulfamyl)-benzoacid; its renal affinity and its elimination Amer.J.Phyiol., 1951, 166, 625-640.

24 - BISHOP, C., RAND, R., TALBOTT, J.H., - Pool size turn over and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathologic subjects., - J.Clin.Invest., 1951, 30, 879-887.

25 - BISHOP, C., RAND, R., TALBOTT, J.H., -The effect of Benemid on uric acid metabolism in one normal and one goutty subject J.Clin.Invest., 1951, 30, 889-895.

26 - BISHOP, C., BEECHER, L., - Effect of phenylbutazone on uric acid excretion in patients with gout and rheumatoid arthritis., Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1953, 83-603.

27 - BEGER, W.P., CROSSON, J.W., - Toxicity of caronamid., -Am.J. Med., 1950, 9, 35-43.

28 - BOGER, W.P., BEATTY, J.O., PITTS, F.W., FLIPPIN, H.F., - The influence of a new benzoic acid derivative on the metabolism of PAS and Penicillin. - Ann.Int.Med., 1950, 33, 18-31.

29 - BOGER, W.P., STRICKLAND, S.C., -Probenecid, its use and side effects in 2502 patients., Arch.Int?Med., 1955, 95, 83-92.

30 - [illegible], J., [illegible], A.N., - Quantitative studies of the composition of [illegible] urine., (VIII), J.Biol.Chem., 1905, [illegible].

31 - [illegible], K., - Uric acid in blood and urine., Acta [illegible], 1937, Suppl. 81.

32 - [illegible], A., - [illegible] variation in the uric acid clearance after administration of purine with special reference to the threshold problem., - Acta Med.Scand., 1939, 99; 525-537.

33 - [illegible], K., - Diagnostic of gout., Acta Med. Scand., 1939, 99, 536.

34 - [illegible], A., - The uric acid content in blood and urine in health and diseases., Medicine., 1940, 19, 61.

35 - [illegible], K., - 100 gouty patients., Acta Med.Scand., 1941, 1[illegible], [illegible]1.

36 - [illegible], K., - Gout., Ann. Rheum.Dis., 1958, 17, 1.

37 - [illegible], B.B., YU, T.F., BURNS, J.J., [illegible], B., [illegible], S.C. [illegible], J.M., GUTMAN, A.B., - Observations on G 25.671 phenylbutazone analogue., Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1954, 36, 684-687.

38 - [illegible], D., [illegible], A., - Acute gout secondary to multiple myeloma., Ann.Int. Med., 19[illegible], 41, 820-825.

39 - BROWN, J., [illegible], G.M., - Renal changes in gout., New Engl.J. Med., 1950, 2[illegible]3, [illegible].

40 - [illegible], J., [illegible], A., - Zur Stoffwechsel Pathologie der Gicht. II: Der [illegible] und [illegible] Harnsäure und Purin basenwert bei der Chronischen Gicht., Ztschr.Exp.Path., 1907, 4, 4[illegible].

41 - BURNS, J.J., YU, T.F., [illegible], PERIL, GUTMAN, A.B., - A potent new uricosuric agent, the sulfoxid metabolite of the phenylbutazone analogue G 25.671., J.Pharm.Exp.Therap. 1957, 119, 418.

42 - BURNS, J.J., YU, T.F., DAYTON, P., [illegible], L., GUTMAN, A.B., BRODIE, B.B., - Relationship between pKa and uricosuric activity in phenylbutazone analogues., Nature, 1958, 182, 1162-1163.

43 - BURNS, J.J., YU, T.F., BERGER, L., GUTMAN, A.B., - Zoxazolamine, physiological disposition, uricosuric properties., Am.J.Med., 1958, 25, 401-408.

44 - BUZARD, J., BISHOP, C., TALBOTT, S.H., - The fate of uric acid in the normal and in the gouty man., J.Chron.Dis., 1955, 2, 42.

45 - CARTINE, H.F., - Le cartilage goutteux et ses lésions., Rev. Lyon.Med., 1960, 265-276.

46 - CACHERA, D., DARMIS, F., BERTRAND, J., - Cirrhose au cynchophène., Arch. Mal. App.Dig., 1954, 43, 719-725

47 - CANET, L., - Contribution à l'étude d'un nouvel urico-éliminateur dans le traitement de la goutte: le Probenecid, Thèse Paris 1953, 74 p.dactyl.

48 - CHABANIER, H., LEBERT, M., LOBO-ONELL, C., - De l'état de l'acide urique dans le sérum sanguin., C.R.Soc.Biol., 1922, 87, 1269-1271.

48 b- CHABOT, J., CANET, L., in COSTE, F., - Le rhumatisme 3e série 1 vol. Exp.Scient.Fr., Paris Edit. pp 194-195.

49 - CHIRAI, M., JUSTIN BESANCON, L., DEBRAY, Ch., ARINAL, M.N., Les ulcères gastriques expérimentaux, produits par le cynchophène., - Paris Méd., 1941, 42, 213.

50 - COHEN, T., - Nephropathy associated with oral administration of Zoxazolamine., New Engl.J.Med., 1957, 256, 1193-94.

51 - CONNEY, A.H., TROUSOF, N., BURNS, J.J., - The metabolic fate of zoxazolamine (Flexin) in man., J.Pharmacol.Exp.Therap. 1960, 1, 333-339.

52 - COOMBS, F.S., PECORA, L.J., THOROGOOD, E., CONSOLAZIO, W.Y., TALBOTT, J.H., - Renal function in patients with gout., J.Clin.Invest., 1940, 19, 525-535.

53 - COSTE, F., GRIGAULT, A., - Goutte, allergie, uricémie., Presse Méd., 1935, 43, 1724.

54 - COSTE, F., LAMOTTE, M., Mlle TISSIER, - L'allantoïnurie., Sem.Hôp., 1947, 25, 32.

55 - COSTE, F., - Le rein goutteux, Le Monde Méd., 1948, 58, 134-142.

56 - COSTE, F., AUQUIER, L., - L'élimination de l'acide urique chez le goutteux et le facteur rénal dans la goutte., Bull.Soc.Méd.Hôp.Paris., 1948, 64, 355-359.

57 - COSTE, F., CALMICHE, PIGUET, B., - Action therapeutique de l'ACTH et de la cortisone dans la goutte., Rev.Rhum., 1951, 4, 219.

58 - COSTE, F., PIGUET, B., DELBARRE, F., FREZAL, - ACTH et Cortisone dans le traitement de la goutte chronique., Ann. de Méd., 1952, 53, 647-673.

59 - COSTE, F., CHABOT, J., CANET, L., - Action urico-éliminatrice du Probenecid (Benemid) dans 12 cas de goutte., Rev.Rhum., 1953, 20, 632-636.

60 - COSTE, F., - Données modernes sur le métabolisme de l'acide urique., - Sem.Hôp.Paris, 1953, 64, 355-359.

61 - COSTE, F., DELBARRE, F., - La lithiase urique. , Congrès Méd. Intern., Evian 1955, Vigot Edit.

62 - COSTE, F., -Principe du traitement actuel de la maladie goutteuse., Journées thérap. de Paris, 1960, Douin Edit.

63 - CRONE, C., LASSEN, U.V., - Serum uric acid value in normal human subjects., Scand.J.Clin.& Lab.Invest., 1956, 8, 51 .

64 - CURRIE, M.D., - Butazolidine., Documenta Rhumatologica, Geigy Ed., 1954, 5.

65 - DELAVILLE, M., JONES, C., - Le dosage de l'acide urique dans le plasma sanguin., C.R.Soc.Biol., 1925, 92, 522.

66 - DELBARRE, F., WEISSENBACH, R., LACHRONIQUE, F., - Considérations sur le régime alimentaire des goutteux. , Sem.Hôp.Paris, 1953, 46/47, 2385-2390.

67 - DELBARRE, F., - Données modernes sur la pathogénie et le traitement de la goutte., Sem.Thérap., 1958, 34, 693-698.

68 - DELBARRE, F., - Pathogénie de la goutte., GazetteMéd.Fr., 1958, 8, 751-762.

69 - DELBARRE, F., - A propos de la communication de MM GALMICHE et ROY sur la Zoxazolamine. Intérêt des uricosuriques de la série chloro-amino-benzoxazole., - Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris, 1959, 24-25, 821-824.

70 - DELBARRE, F., - Réflexions sur le traitement de la goutte., Le Progrès Méd., 1960, 88, 384.

71 - DEROT, M., SERANE, J., - L'insuffisance rénale d'origine lithiasique., - Rev.Prat., 1954, 4, 8.

72 - DOMENJOZ, R., - Pharmacology of phenylbutazone analogues., Ann. N.Y.Acad.Sci., 1960, 86, 263-291.

73 - DREYFUS, F., CZACKES, J.W., - The uricosuric action of bishydroxy coumarine., Arch.Int.Med., 1958, 102, 389-397.

74 - DUBLES, C.A., DAVIS, E.W., ADAMS, W.S., - Simple microdetermination of uric acid., J.Biol.Chem., 1956, 218, 497.

75 - ENGLEMAN, E.P., KRUPP, M.A., FORSHAM, P., GRIFFIN, A.C., JOHNSON, H., GREEN, T., GOLDFIEN, A., - Study of the effects of phenylbutazone in gout., Amer.J.Med., 1953, 15, 414.

76 - FELIX, - Effects of Benemid in the treatment of hypoparathyroïdi and pseudohypoparathyroïdi., J.Clin.Endoc. & Metab., 1954, 4, 785.

77 - FINE, M.S., CHACE, A.F., - Influence of salicylate upon uric acid concentration in blood. - J.Biol.Chem., 1915, 21, 371-75.

78 - FOLIN, O., BERGLUND, H., DERICK, C., - The uric acid problem: an experimental study on animal and man including gouty subjects., - J.Biol.Chem., 1924, 60, 361.

79 - FRANCON, F., - Un nouvel agent anti-goutteux américain : le Benemid, Rhumatologie, 1952, 6, 228-232

80 - FREZAL, - Bases physiologiques de la thérapeutique urico-éliminatrice de la goutte., Bull.Hôp.Paris, 1953, 29, 2590-2597.

81 - FRIEDMANN, M., BEERS, S.C., - Increased renal excretion of urate in young patients with gout., A.J.M., 1950, 9, 31-34.

82 - FRIEDMANN, M., BEERS, S.C., - Observations concerning the causes of the excretion of uric acid in the dalmation dog., J.Biol.Chem., 1948, 175, 727-735.

83 - GALMICHE, P., ROY, L., - Un nouvel uricosurique: la Zoxazolamine (étude préliminaire)., Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp. Paris, 1950, 22-23, 730-734.

84 - GARROD, A.B., - Observations on certain pathologic conditions of blood and urine in gout, rheumatism, and Bright's disease., Tr.A.Ch.Soc., 1848, 31, 83.

85 - GRABER - DUVERNAY, J., - A propos de la goutte et d'anticoagulants de synthèse., Rev.Rhum., 1951, 28, 118-120

86 - GRACIANSKY, P. (de), - Recherches sur l'acide urique dans la goutte. , Thèse Méd. Paris, 1938.

87 - GRAEVELS, A.I., SPRECULIER, J.M., LOVE, E., - Suppression of uric acid synthesis in the gouty man by the use of 6 - diazo-5 oxo - L norleucine., J.Clin.Invest., 1960 39, 447-454.

88 - GRIFFITH, M., - Oxydation of uric acid catalized by copper and by the cytochrome. Cytochrome oxydase., J.Biol. Chem., 1952, 197, 399.

89 - GUTMAN, A.B., inCombined staff. Clinic on uric acid metabolism and gout., Am.J.Med., 1950, 9, 799.

90 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - Effects of ACTH in gout., Am.J. Med. 1950, 9, 24.

91 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - Benemid, uricosuric agent in gouty arthritis., Tr.A.Am.Phys., 1951, 64, 279.

92 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - Gout: a derangement of purine metabolism., Adv.Int?Med., 1952, 5, 227.

93 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - Principles of management in gout. Am.J.Med., 1952, 13, 744-759.

94 - GUTMAN, A.B., - Primary and secundary gout., Ann.Int.Med., 1953, 39, 1062-1076.

95 - GUTMAN, A.B., SIROTA, J.H., YU, T.F., - Action of uricosuric agents in discrete renal functions. With special reference to effects on uric acid excretion in gout., Ann.Rheum.Dis., 1954, 13, 367.

96 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., Prevention and treatment of chronic gouty arthritis., J.Am.Med.Ass., 1955, 157, 1096-1102.

97 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - A study by simultaneous clearances techniques of salicylate excretion in man. Effects of alcalinisation of the urines, by bicarbonate administration. Effects Probenecid., J.Clin.Invest., 1955, 34, 711.

98 - CUTMAN, A.B., YU, T.F., - Protracted urico-therapy in thophaceous gout., Lancet, 1957,1,1258-1260.

99 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., - Renal function in gout. With a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of the kidney in the pathogenesis of gout., Am.J.Med., 1957, 23, 600-622

100 - GUTMAN, A.B., YU, T.F., BENGAR, L., - Tubular secretion of urate in man., - J.Clin.Invest., 1959, 38, 1778-1781.

101 - HOFFBAUER, F.W., NELSON, O.L.N., - Fatal liver necrosis in two patients receiving zoxazolamine., Gastroenter., 1958, 6, 1042.

102 - HORN, D.B., THOMSON, M. , - New uricosuric in the treatment of gout: para-carboxybenzène sulpha diethylamide (urelim)., Ann.Rh.Dis., 1960, 19, 356-360.

103 - HUFFMAN, E.R., WILSON, G.M., SMYEL, C.J., MILL, R., - Metabolic effects of phenylbutazone in gout and in gouty arthritis., Ann.Rhum.Dis., 1954, 13, 317-323.

104 -LINGHAR, S.H., KUSS, J.E., BURNETT, C.H., KILMAN, A.S., BURROWS, B.A., DISSON, J.H., - The effects of ACTH and cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus and electrolytes in patients with normal renal and adrenal functions., J.Lab.Clin.Med., 1951, 31, 533.

105 - ISERMAIN, RAMIS, - A propos des néphrites chez les goutteux La néphrite goutteuse existe-t-elle ?, Rhumatologie, 1957, 235-237.

106 - JENNINGS, G.S., - Sodium salicylate and gout., Rheumatism, 1954, 10, 58-65.

107 - JOHNSON, M.B., ENGELMAN, D.P., FORSHAM, P.H., KRUPP, M.A., GREEN, T.W., GOLDFIEN, A., - Effects of phenylbutazone in gout., New.Engl.J.Med., 1954, 250, 665-670

108 - KENDRICK, A.B., SCHOMBERGER, J.A., DYNIEWICZ, I.M., GRINELLI, L.J., KELTON, R.W., - Studies of renal function in patients receiving ACTH and cortisone., J.Lab. & Clin. Med., 1950, 36, 844.

109 - KERSLEY, G.D., COOK, D.R., COVEY, D.C., - Value of uricosurics and in particular C 28 - 315 in gout., Ann.Rheum. Dis., 1958, 17, 326-333.

110 - KERSLEY, G.D., GIBBS, A.R., - Uricosuric agents in the treatment of gout., Ann.Rhum.Dis., 1960, 19, 351.

111 - KESSLER, R.H., and c°/ , Localisation of urate transport in the nephron of monguel and dalmatian dog kidney., Am.J. Physiol., 1959, 197, 601-603.

112 - KIDD, E.G., BOYCE, K.C., FREIBERG, R.H., - Clinical studies of phenylbutazone and butapyrine in rheumatoid arthritis rheumatoid spondylitis, and gout., Am.J.Rhum.Dis., 1953, 2, 20-23.

113 - KOLODNY, A.L., - Clinical experience with zoxazolamine as a uricosuric agent in gout., J.Chron.Dis., 1960, 1, 64-68.

114 - KRAKOFF, I.M., BALIS, M.E., - Studies of the uricogenic effect of 2 substitued thiadazoles in man., J.Clin.Invest. 1959, 38, 907.

115 - KRELSHNER, D., DUBIN, A., BROMSKY, D., - Diuretic effect of Benemid on excretion of water, sodium and chloride in congestive heart failure., Fed.Procced., 1954, 13, 435.

116 - KUZELL, W.C., SHAFFARZICK, R.W., - Phenylbutazone in rheumatoid arthritis and gout., J.Am.Med.Ass., 1952, 149, 729-734.

116 b- KUZELL, W.C., SHAFFARZICK, R.W., MAUGLER, W.E., GAUDIN, G., MARCKLE, E.A., BROWN, B?, - Phenylbutazone in gout., Am.J.Med., 1954, 16, 212-217.

117 - LACAPERE, - Notes sur l'uraturie des goutteux au cours de cures de Benemid., Rev.Rhum. 1958, 4, 293-299.

118 - LAMOTTE, M., - Recherches sur l'excrétion des composés uratiques chez les goutteux., Rev.Rhum., 1940, 7, 155-157.

119 - LAYANI, F., - Traitement de la goutte., Gaz.Méd.Fr., 1958, 8, 783-786.

120 - LEDERER, J., SERANE, J., VAN KEERBERGHEN, J., - Le rein des goutteux. Congrès de Vittel 1954, Imp.Berger-Levrault Nancy. pp.143-189.

121 - LEVINE, R., GUTERMAN, H.S., COHN, C., ROSENBERG, E.F., HUDDIETUN, B., KADOTA, K., - The transport and excretion of uric acid in man. V: a sexy difference in urate metabolism: with a note on clinical and laboratory findings on gouty women., J.Clin.End., 1949, 9, 749.

122 - LEVIN, H.M., FRED, L., BASSET, S.H., - Metabolic studies in gout., J.Clin.End.Met., 1952, 12, 506.

123 - LEVY, M., SAPHIR, M., STRAUN, J., - Mode d'action du Benemid sur le mécanisme rénal de l'excrétion de l'acide urique., J.Urol., 1954, 60, 378-382.

124 - LIEVRE, J.A., - Le G 28 - 315 dans la goutte., Rev.Rhum., 1960, 27, 39-43.

125 - LINK, K.P., SULLIVAN, W.R., SHELL, L.D., - Hypoprothrombinemia in the rat, induced by salicylic acid., J.Biol. Chem., 1943, 147, 463.

126 - LOCKIE, I.H., - Present day treatment of gout., Bull.Rheum. Dis., 1955, 6, 97-98.

127 - LOUYOT, P., GAULCHER, A., - Considérations sur le rein goutteux et l'emploi des urico-éliminateurs., Progrès Méd. 1960, 88, 379-384

128 - LOUYOT, P., RAUPERT, G., HURIET, C., GAUCHER, A., - Rein goutteux et ponction biopsie ., J.Urol., 1959, 65, 628-643.

129 - HANSEN, D.E., HOLTEN, C., - Uricosuric effects of dicoumarol Lancet, 1958, 1, 1047-1048.

130 - MARSON, F.G.N., - Radiological evidence of the value of treatmnnt of gout., Brit.J.Radiol., 1952, 25, 539-541.

131 - MARSON, F.G.N., - Sodium salicylate and Probenecid in treatment of chronic gout., Ann.Rh.Dis., 1954, 13, 233-245.

132 - MARSON,F.G.N., - Complete relief of gout., Lancet, 1955, 2, 360-364.

133 - MASON, R.M., - Study of the effects of Probenecid (Benemid) in gout., Ann.Rhun.Dis., 1954, 13, 120-123.

134 - MASON, R.M., - Drug treatment of gout., Brit.Med.J., 1959, 1522-1524.

135 - MAYRS, E.B., - Secretion as a factor in elimination by birds kidney., J.Physiol., 1924, 58, 276.

136 - MERIEL, P., RUFFIE, R., FOURNIE, A., - Note thérapeutique concernant un nouvel urico-éliminateur: la Zoxazolamine. Bull.Acad.Nat.Méd., 1959, 30-31, 638-640.

137 - MERIEL, P., RUFFIE, R., FOURNIE, A., AYROLLES; C., - Traitement de la goutte par la Zoxazolamine et le G 28-315, Thérapie, 1960, 15, 803-816.

138 - MODERN, F.W.S., MEISTER, L., - The kidney of gout. A clinical entity., Med.Clin.North Amer., 1952, 941-951.

139 - MUGLER, A., - Goutte et sudation., Rein et Foie, Actual. 1960 Vittel Edit.,

140 - MUGLER, A., - Effets de la Zoxazolamine sur l'hyperuricémie et et l'excrétion de l'acide urique d'après l'étude de 79 cas., Rev.Rhum. 1960, 27, 214-217.

141 - MUGLER, A., PERNET, J.L., PERNET, A.M FRIEDRICK, S., Le rôle du rein dans l'hyperuricémie d'après l'étude de 390 clearances de l'acide urique., Rev.Rhum., 1955, 22, 320-329.

142 - MULLER, A.F., BAUER, W., - Uric acid production in normal and gouty subjects determined by N_{15} labeled glycine., Proc.Soc.Exp.Biol. & Med., 1953, 82, 47-50.

143 - MULLER, A.F., MACH, S., - Physiopathologie de la goutte. I IIIe Conf.Intern., Aix-lesBains, 1956.

144 - NUGENT, C.A., TYLER, F.H., - The renal excretion of uric acid in patients with gout and in non gouty subjects., J.Clin.Invest., 1959, 38, 1890-1897.

145 - OGRYZLO, M.A., HARRISON, J., - Evaluation of uricosuric agents in chronic gout., Ann.Rhum.Dis., 1957, 16, 425-437.

146 - PAILLART, FAUVERT, - La goutte., Baillère Ed. Paris, 1945.

147 - PASCAL, L.R., DULIN, M.D., HOFFMAN, W.S., - Therapeutic value of Probenecid in gout., J.Am.Med.Ass., 1952, 149, 1188-1194.

148 - PASCAL, L.R., DUBIN, A., BRONSKY, D., HOFFMAN, W.S., - Inhibition of the uricosuric action of Benemid by salicylate., J.Lab.Clin.Med., 1955, 45, 771-777.

149 - PERSELLIN, R.H., SCHMID, F.R., - The use of Sulfinpyrazone in the treatment of gout., - J.Am.Med.Ass., 1961, 175, 971-975

150 - PETERS, J.P., VAN SLYKE, D.D., - Quantitative clinical chemistry interpretations., Baltimore 1946, William & Wilkins C°, pp. 954.

151 - PHILLIPS, R.W., - Reversal of renal insufficiency in gout, Arch.Int.Med., 1955, 96, 823.

152 - PIGUET, B., - L'hormonothérapie cortico-surrénale comme thérapeutique urico-éliminatrice dans la goutte chronique., Sem.Hôp.Paris, 1953, 29, 46,47, 2398-2405.

153 - PRAETORIUS, E., - On enzymatic methode for the determination of uric acid by ultraviolet spectrophotometry., Scand.J. Clin.Lab.Invest., 1949, 1, 222.

155 - PRAETORIUS, E., KIRCK, J.E., - Hypouricémic with evidence for tubular elimination of uric acid., J.Lab.Clin.Med., 1950, 35, 865.

156 - POMMATEAU, E., - Les médications urico-éliminatrices de la goutte., Sem.Hôp.Paris, 1957, 33, 338-341.

157 - RANGIER, - Uraturie et urochrome., Bull.Soc.Ch.Biol., 1935, 17, 502.

158 - RATTI, G., CIRLA, E., - Osservazioni sull'attività uricosurica della zoxazolamina., Reumatismo, 1959, 6, 342-345.

159 - RAVAULT, P., VIGNON, G., GEVIGNEY, G. de, POMMATEAU, E., Techniques actuelles de la thérapeutique de la goutte., Congrès du Centenaire., Vittel, Juin 1954, Imp.Berger-Levrault Nancy.

160 - RAVAULT, P., VIALA, J.J., - Considérations cliniques et étiopathogéniques sur les manifestations rénales de la goutte., Rev.Lyon.Méd., 1960, 9, 19-51.

161 - REYNOLDS, E.S., - Fatal massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to Probenecid., New Engl.J.Med., 1957, 256, 592-595.

162 - REED, E., FEICHTMEIR, Th., WILLETT, F.M., - Zoxazolamine a potent new uricosuric agent., New Engl.J.Med., 1958, 18, 894-896.

163 - RICKEWAERT, A., - Pathogénie de la goutte., Sem.Hôp.Paris, 1959, 38, nº 40-41, 2455-62 et nº 44-45, 2581-86.

164 - RICKEWAERT, A., - Le rein des goutteux in: confins de la Rhumatologie (Sous presse), Exp.Scient.Fr. Edit.

165 - ROBERT d'ESHOUGUES, J., TODEI, A., - Conception pathogénique actuelle de la goutte., Algérie Médicale, 1957, 9, 61.

166 - SALA, G., BALLABIO, C.B., AMIRA, A., - La clearance dell' acido urico nel soggetto normale e nel gottoso., Reumatismo, 1955, 7, 223-228.

167 - SALTERY, F., CIRLA, E., FOSOLI, A., - Electromigration on filter paper of uric acid from serum and synovial fluid., Science, 1958, 127, 85.

168 - SANDBERG, A.A., CARTWRIGHT, G.E., WINTROBE, M.M., -Studies in leukemia uric acid excretion., Blood, 1956, 11, 154.

169 - SCHNEIDER, R.W., CORCORAN, A.C., - Familial nephrogenic osteopathy due to excessive tubular reabsorption of inorganic phosphates. A new syndrom and a novel mode of relief., Proc.Cent.Soc.Clin.Res., 1950, 23-93.

170 - SEEGMILLER, J.E., - Metabolic and clinical aspects of gout., Am.J.Med., 1957, 22, 807.

171 - SEEGMILLER, J.E., DAYTON, P.G., BURNS, J.J., - Physiologic disposition and uricosuric effect of a Kelo-analogue of oxy-phenylbutazone G 29 - 701 , Arthr.&Rhum., 1960, 3, 475.

172 - SEEGMILLER, J.E., GRAYZEL, A.I., BETHESDA, - Uricosuric agents in the management og gout., J.Am.Med.Ass., 1960, 173, 1076-1080.

173 - SEEGMILLER, J.E., GRAYZEL, A.I., LIDDLE, L.V., - Decreased renal excretion of uric acid as a cause of hyperuricemia in gout., 7 Interim Session of Am.Rheum.Ass., Dallas, Décembre 1960.

174 - SERANE, J., LEDERER, J., - Contribution à l'étude du rein des goutteux., Presse Méd., 1955, 63, 335-336

175 - SERANE, J., - Manifestations viscérales de la goutte., Gaz.Méd.Fr., 1958, 65, 769-774

176 - SIMON, H., MIROUZE, J., BONNET, H., - Etude comparée du fonctionnement glomérulaire et tubulaire dans la goutte chronique., Rev.Rhum., 1952, 19, 744-746.

177 - SIMON, H., SIMON, L., CUIRANA, A., - La Zoxazolamine dans le traitement de la goutte., Ligue Fr. du Rhum. 16 Nov. 1960, in Sem.Hôp.Paris 1961, 11, 509. Rev.Rhum. 1961 non pub.

178 - SIMON, H., SIMON, L., CLAUSTRE, J., - Résultats obtenus par administration de G 28 - 315 chez 25 goutteux., Montpellier Méd., 1960, 56, 210-231

179 - SIMON, H., SIMON, L., CLAUSTRE, J., - Bilan du traitement de la goutte (à propos de 150 observations)., Sem. Hôp.Paris, 1960, 36-37, 2139-2140

180 - SIZE, S.de., RYCKENAERT, A., KAHN, M., - Traitement de la goutte par la Zoxazolamine., Presse Méd., 1960, 59, 2329-2330.

181 - SIZE, S.de., RYCKENAERT, A., LEVERRIEUX, J., - Etude des effets du G 28 315 sur le cours de la goutte., Rev. Rhum., 1960, 27, 44-46.

182 - SIZE, S.de., RYCKENAERT, A., LEVERRIEUX, J., MARTEAU, R., La goutte. Etude clinique et thérapeutique., Rev. Rhum., 1959, 26, 91-98.

183 - SIZE, S.de., RYCKENAERT, A., LEVERRIEUX, J., MARTEAU, R., DRU, J., PALMER, S., - Sur le traitement de la goutte Presse Méd., 1960, 68, 1038-1040

183 b- SICHERE, R.H., LEVY, M., HUCKEL, G., - Premiers résultats de l'action d'un nouvel uricosurique: le G 28 315, et étude de sa tolérance rénale., Rhumatologie, 12. 1. 15-25.

184 - SIROTA, J.H., HAMERMAN, D., - Renal function studies in an adult subject with the Fanconi syndrom., Am.J.Med., 1954, 16, 136.

185 - SIROTA, J.H., YU, T.F., - Renal mechanism of uricosuria produced by Benemid and Salicylate., - J.Clin.Invest. 1952, 31, 663.

186 - SIROTA, J.H., YU, T.F., GUTMAN, A.B., - Effects of Benemid on urate clearances and other discrete renal functions in gouty subjects., J.Clin.Invest., 1952, 31, 692.

187 - SMITH, H.W., - The Kidney., Oxf.Univ.Press N.Y., 1951, 135.

188 - SMYTH, C.N., - Treatment of gout., Arch.Int.Med., 1956, 97, 783-795.

189 - STEIN, [illegible].J., FRANK, L.S., HUFFMAN, E.R., - Urate diuretic therapy in chronic gout., Arch.Int.Am.Rhum., 1960, 3, 3.

190 - SOKOLOFF, L., - The pathology of gout., Metab., 1957, 6, 230.

191 - SOMMER, [illegible], RATTERMAN, R.L., - Uricosuric effects of gentisate sodium, salicylate sodium, and phenylbutazone in man Fed.Proceed., 1954, Part I, 407.

192 - SORENSEN, L.B., - The eliminator of uric acid in man., Scand. J.Clin. & Lab.Invest., 1960, 12, suppl. 54.

193 - SOUGIN,- MIRASHIN, R., HARWITZ, M., - The uricosuric action ethylbiscoumacétate., Lancet, 1955, 1, 24, 1191.

194 - STICKER, M.D., - L'hérédité dans les maladies articulaires. Documenta Rhumatologica Geigy Ed., 1957, 12, 59-65.

195 - STEIN BROCKER, O., NEUSTADT, D.H., EHRLICH, M., - Butazolidin in the treatment of gout., Med.Clin.North America., 1954, 38, 611-624.

196 - STRITZ, T.M., - Nephrotoxicity associated with zoxazolamine administration., New Engl.J.Med., 1959, 260, 1278-79.

197 - TAGGART, J.W., - Tubular transport mechanism., - Am.J.Med., 1950, 678.

198 - TAGGART, J.W., - The kidney., Ciba Found.Symp. London 1954. cité in 193.

199 - TALBOTT, J.H., - Studies in gout, with particular reference to the value of sodium salicylate in treatment., Quart. J.Med., 1953, 22, 231.

199b - TALBOTT, J.H., - Gout., Oxford University Press, 1943.

200 - TALBOTT, J.H., -Current concepts of gout., Arch.Int.Am.Rheum 1958, 1, n° 1

201 - TALBOTT, J.H., - The choice of uricosuric drug in gout., Arth. & Rhum., 1959, 2, 182-185.

202 - TALBOTT, J.H., COOMBS, F.S., - Metabolic studies on patients with gout., J.Am.Med.Ass., 1938, 110, 1977.

203 - TALBOTT, J.H., LOCKIE, M.L., NORCROSS, B.M., BISHOP, C., - Clinic and metabolic effects of Benemid., Ann.Rhum.Dis., 1952, 11, 2[illegible].

203b - TALBOTT, J.H., TERPLAN, K.L., - The kidney in gout., Medicine. 1960, 39, 405-467.

204 - TANNHAUSER, S.J., - The pathogenesis of gout., Metab., 1956, 5, 582-5[illegible].

205 - THOMSON, MICHELSEN, WILLIS, - Uricosuric effects of certain oral anticoagulant drugs., Art. & Rhum., 1959, 2, 383.

206 - TUTTLE, A.L., COHEN, P.P., - Enzymatic oxydation of uric acid., Fed.Proceed., 1953, 12, Part. 1, 281

207 - UHRY, P., SERMANE, J., - Notions actuelles sur la physiopathologie de la goutte/, Sem.Hôp.Paris, 1953, 29, 1274-1280.

208 - VILLA, L., ROBECCHI, A., BALLABIO, C.B., - Physiopathologic clinical manifestations and treatment of gout., Ann.Rhum.Dis., 1958, 17, 9-22.

209 - VILLA, L., ROBECCHI, A., BALLABIO, C.B., - Données réecntes sur la physiopathologie de la goutte., Rev.Rhum., 1959, 26, 229-243.

210 - WOLFSON, W.Q., LEVINE, R., TINSLEY, M., - Transport and excretion of uric acid in man, true uric acid in normal cerebrospinal fluid, in plasma, and ultrafiltrates of plasma., J.Clin.Invest., 1947, 26, 991-994.

211 - WOLSFON, W.Q., COHN, C., LEVINE, R., - Transport and excretion of uric acid in man. Physiologic significance of the uric effects of caronamid., Am.J.Med., 1948, 774.

212 - WOLFSON, W.Q., KREWSKY, D., LEVINE, R., KADOTA, K.,COHN,C Endocrine factors in gout: the significance of differences in childhood and adult urate metabolism., J.Clin. Endoc., 1949, 9, 666-667

213 - WOLFSON, W.Q., COHN, C., SHORE, C., - The renal mechanism for urate excretion in the dalmatian coach-hound., J.Exp.Med., 1950, 92, 121-128.

214 - WYNGAARDEN, J.B., - The effect of phenylbutazone in uric acid metabolism in two normal subjects., J.Clin.Invest, 1955, 34, 258-265.

215 - WYNGAARDEN, J.B., - Intermediary purine metabolism and the metabolic defects of gout., - Metab., 1957, 6, 244.

216 - WYNGAARDEN, J.B., - The role of the kidney in the pathogenesis and treatment of gout., Arth.Rhum., 1958, 1, 191-203

217 - WYNGAARDEN, J.B., - On the dual etiology of hyperuricemia in primary gout., Arth. Rhum., 1960, 3, 414.

218 - WYN GAARDEN, J.B., STETTEN, D.J., - Uricolysis in normal man., J.Biol.Chem., 1953, 9, 203.

219 - X... Metabolic and clinical aspects of gout: combined staff clinic., Am.J.Med., 1957, 22, 807.

220 - YU, T.F., BERGER, L., STONE, D.J., WOLF, J., GUTMAN, A.B., Effects of pyrazinamide and pyrazinoïc acid on urate clearance and other renal functions., Proc. Soc.Exp. Biol?, 1957, 95, 264.

221 - YU, T.F., BURNS, J.J., GUTMAN, A.B., - Results of a clinical trial of G 28 315 a sulfonid analogue of phenylbutazone as a uricosuric agent in gouty subject., Arth. Rhum., 1958, 1, 532-543.

222 - YU, T.F., GUTMAN, A.B., - Mobilisation of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents., Am.J.Med., 1951, 11, 765-769.

223 - YU, T.F., GUTMAN, A.B., - Ultrafiltrability of plasma urate in man., Proc.Soc.Exp.Biol. & Med., 1953, 84, 21.

224 - YU, T.F., GUTMAN, A.B., - Paradoxical retention of uric acid by uricosuric drugs in low dosage., Proc.Soc.Exp.Biol., 1955, 90, 542.

225 - YU, T.F., GUTMAN, A.B., - A study of paradoxical effects of salicylate in low, internediar, and high dosages on the renal mechanism for excretion of urates in man., J.Clin. Invest., 1959, 38, 1298.

226 - YU, T.F., PATON, B.C., CHENKIN, T., BURNS, J.J., BRODIE, B. B., GUTMAN, A.B., - Renal and anti-inflammatory effects of phenylbutazone metabolites and derivatives in gouty subjects., Ann.Rhum.Dis., 1955, 14, 434-435.

227 - YU, T.F., PATON, B.C., CHENKIN, T., BURNS, J.J., BRODIE, B.B., GUTMAN, A.B., - Effect of a phenylbutazone analogue 4 - phenylthioethyl 1,2 diphenyl 3,5 pyrazolidinedione on urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects. Evaluation of uricosuric agent., J.Clin. Invest., 1956, 35, 374-385.

228 - YU, T.F., SIROTA, J.M., GUTMAN, A.B., - Effects of phenylbutazone on renal clearance of urates and other discrete renal functions in gouty subjects., J.Clin.Invest., 1953, 32, 11-21.

229 - YU, T.F., SIROTA, J.M., BERGER, L., HALPERN, M., GUTMAN, A.B., - Effects of sodium lactate infusion on urate clearanee in man., Proc.Soc.Exp.Biol., 1957, 96,-809

230 - YU, T.F., WEISSMAN, B., SHARNEY, L., KUPPERS, GUTMAN, A.B., On the biosynthesis of uric acid from glycine N_{15} in primary and secondary policythemia., Am.J.Med., 1956, 21, 901.

231 - ZEVELEG, H.A., FRENCH, A.S., MIKKELSEN, W.H., DUFF, F., - Synovial specimens obtained by knee joint punch biopsy., Am.J.Med., 1956, 20, 510-512.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-